

# **THERMOGRAFIE EN MYOCARDISCHEMIE**

## **PROEFSCHRIFT**

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE  
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS  
PROF. DR. B. LEIJNSE  
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.  
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP  
VRIJDAG 29 JUNI 1979  
DES NAMIDDAGS TE 4.15 UUR PRECIES

DOOR

**GERRIT HENDRIK HAGE**  
geboren te Rotterdam

1979  
grafische verzorging:  
davids decor alblasterdam

PROMOTOR : PROF. DR. J. NAUTA  
CO-REFERENTEN : PROF. K. HOORNSTRA  
DRS. G.T. MEESTER

Aan Ina,  
Hendrik-Jan,  
Aernoud en  
Martijn.

*Il n' est pas besoin d' espérer pour entreprendre;  
Ni de réussir pour persévérer.*

*Willem de Zwijger.*

## VERANTWOORDING

Dit proefschrift werd bewerkt op de afdeling Thoraxchirurgie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam. Het experimentele gedeelte van het onderzoek werd uitgevoerd op de afdeling Medische Natuurkunde (Hoofd Prof. Dr. G. van den Brink) en in het Laboratorium voor Experimentele Cardiologie (Hoofd Dr. P.D. Verdouw).

Prof. Dr. J. Nauta stimuleerde de opzet van het onderzoek; zijn kritische begeleiding vormde de basis voor de voltooiing van het proefschrift.

De medewerking van Drs. J. Steketee bij het oplossen van problemen op medisch-fysisch gebied was van grote waarde.

Practische hulp bij de uitvoering van de experimenten werd verleend door Mej. A.M. Rutteman, Mevr. P.M. Hage-van Bokhoven en de Heren R.H. van Bremen, A. van Dalen en Ing. P.H. Huisman. De Heer D.S. de Jong verrichtte met grote inzet de klinische thermografische metingen.

Dr. J.W. de Jong, Drs. M. van den Brand, Drs. W.J. Remme, Dr. M.L. Simoons en Drs. W.G. van Dorp gaven belangrijke adviezen bij de beoordeling van verkregen resultaten. Dr. P.D. Verdouw was behulpzaam bij de uiteindelijke bewerking van de gegevens en de statistische analyse hiervan.

De figuren werden vervaardigd door de Tekenkamer van het Audiovisuele Centrum (Hoofd D.J. van Haren Noman).

Het voorbereidende en definitieve typewerk van het manuscript werd verricht door Mevr. R. Oosterhout-Bos, Mevr. M. de Groot-Struik, de Heer A.J. Struik en Mej. W.H. Liget.

Allen, die hebben bijgedragen bij het tot standkomen van dit proefschrift ben ik zeer erkentelijk.

## INHOUD

Hoofdstuk	I	Inleiding en vraagstelling . . . . .	11
Hoofdstuk	II	Principe en klinische toepassingen van thermografie	15
Hoofdstuk	III	Enige aspecten van warmteproductie en warmtetransport in het myocard van de linker ventrikel. . . . .	25

## EXPERIMENTEEL ONDERZOEK

Hoofdstuk	IV	Inleiding . . . . .	29
		1. Indeling van de experimenten . . . . .	29
		2. Omschrijving van het begrip ischemie . . . . .	30
		3. Metabolisme en circulatie in het ischemisch myocard	31
		4. Keuze van het proefdier . . . . .	35
Hoofdstuk	V	Temperatuurmeting in het myocard d.m.v. thermokoppels bij totale afsluiting van de RDA . . . . .	39
		1. Inleiding . . . . .	39
		2. Methode . . . . .	41
		3. Experimenten . . . . .	43
		3.1. <i>Temperatuurmeting bij totale definitieve afsluiting (serie 1)</i> . . . . .	43
		<i>Methode</i> . . . . .	43
		<i>Resultaten</i> . . . . .	44
		3.2. <i>Temperatuurmeting bij kortdurende afsluiting en tijdens reperfusie (serie 2)</i> . . . . .	47
		<i>Methode</i> . . . . .	47
		<i>Resultaten</i> . . . . .	48
		4. Discussie . . . . .	50
Hoofdstuk	VI	Temperatuurmeting in het myocard d.m.v. thermokoppels bij partiële afsluiting van de RDA. . . . .	55
		1. Inleiding . . . . .	55
		2. Methode. . . . .	57

3. Experimenten	59
3.1. Invloed van het aanbrengen van flowprobe en schroefklem op de myocardtemperatuur (serie 3)	59
Methode	59
Resultaten	59
3.2. Invloed van de mate van afsluiting van de RDA op de myocardtemperatuur (serie 4)	61
Methode	61
Resultaten	62
3.3. Invloed van pacing op de temperatuur in het normale myocard (serie 5)	64
Methode	64
Resultaten	65
3.4. Invloed van pacing op de temperatuur in het "ischemisch" myocard (serie 6)	66
Methode	66
Resultaten	68
4. Discussie	71
Hoofdstuk VII Meting van myocardtemperatuur d.m.v. thermografie bij totale afsluiting van de RDA	75
1. Inleiding	75
2. Methode – Pilot study	76
3. Experimenten	78
3.1. Thermografie bij totale definitieve afsluiting (serie 7)	78
Methode	78
Resultaten	80
3.2. Thermografie bij kortdurende afsluiting en tijdens reperfusie (serie 8)	83
Methode	83
Resultaten	83
4. Discussie	85

## KLINISCH ONDERZOEK

Hoofdstuk VIII Thermografische meting van myocardtemperatuur tijdens coronairoperaties	87
1. Inleiding	87
2. Methode – Pilot study	88
3. Experimenten	90

3.1. Controlegroep .....	90
<i>Materiaal – Methode</i> .....	90
<i>Resultaten</i> .....	92
3.2. Coronairpatiënten .....	95
<i>Materiaal – Methode</i> .....	95
<i>Resultaten</i> .....	96
4. Discussie .....	105
 Samenvatting en conclusies .....	 109
 Summary and conclusions .....	 112
 Literatuurlijst .....	 114
 Curriculum vitae .....	 120



## HOOFDSTUK I

### Inleiding en vraagstelling.

Sinds chirurgische therapie bij coronairlijden wordt toegepast, is het steeds moeilijk geweest objectieve maatstaven te hanteren bij het beoordelen van de operatieresultaten. Veelal waren subjectieve pijnklachten van patiënten met ischemische hartziekten afgenomen, maar het bleef onbekend of ook werkelijk de ischemie van de hartspeer verminderd was (22, 34, 80, 94, 96, 114, 128, 146, 155).

In de loop der jaren is men over steeds meer objectieve beoordelingsmethoden gaan beschikken, die een rol spelen bij de selectie van patiënten voor operatie en de evaluatie van de ingestelde chirurgische therapie (24, 25, 60, 119, 133). Naast een aantal *non-invasieve* technieken zoals electrocardiografie, ergometrie, echo-graphie en scintigrafie worden belangrijke *invasieve* methoden toegepast, waartoe coronairangiografie en hartcatheterisatie van de linker ventrikel behoren (60).

Met behulp van deze methoden kunnen bij patiënten afsluitingen of vernauwingen van de hoofdstammen van de coronairarteriën zichtbaar gemaakt worden, terwijl bovendien een oordeel gevormd kan worden over de gevolgen van ischemie voor de functie en de reservecapaciteit van het myocard.

Ook tijdens de chirurgische behandeling van het coronairlijden is het van belang om de regionale doorstroming van het ischemisch myocardgedeelte te kunnen beoordelen. Immers, in een hypo- of akinetisch gedeelte van de ventrikelwand kunnen mogelijk reeds irreversibele veranderingen tot ontwikkeling gekomen zijn. Het bestaan van een microcirculatie in deze gebieden kan dan ook bepalend zijn voor de zin van een operatieve behandeling. Bovendien kan uit een eventuele verbetering van de microcirculatie een oordeel gevormd worden over het resultaat van de operatie.

Sinds enige jaren neemt *scintigrafie* een steeds belangrijker plaats in als onderzoeksmethode op het gebied van ischemische hartziekten (3, 109, 143). Van de verschillende toepassingen worden hier slechts enige recente mogelijkheden genoemd om met behulp van radio-isotopen een indruk te krijgen van de doorbloeding van het myocard.

Thallium-201 gedraagt zich in het lichaam als kalium en wordt in normaal functionerende hartspeerzellen opgenomen. In gebieden met onvoldoende doorbloeding of gestoorde celstofwisseling vindt echter minder of geen opname van deze stof plaats (109, 143, 151). Met behulp van een gammacamera kan na een intraveneuze injectie de verdeling van thallium in de

hartspier zowel in rust als bij inspanning bestudeerd worden. In verband met de vrij lange halfwaardetijd van thallium (3 dagen), is het niet mogelijk een serie waarnemingen kort na elkaar te verrichten.

Krypton-81m is een isotoop met een zeer korte halfwaardetijd ( $13\frac{1}{2}$  sec.) (143). Indien krypton wordt geïnfundeed in de coronairarteriën, in een bypass, of in de aorta ascendens, kunnen momentane veranderingen in de doorbloeding van het myocard worden gevolgd (93, 131). Het inbrengen van een catheter in de aorta of in een coronairarterie vormt echter een nadeel van deze toepassing. Wij mogen verwachten dat een verdere ontwikkeling van deze zeer gevoelige methode zal kunnen leiden tot een toepassing tijdens coronairchirurgie.

Tenslotte is het mogelijk om na intracoronaire toediening van xenon-133 de doorbloeding in een gedeelte van het myocard te berekenen (143). Ook deze methode leent zich voor het bestuderen van flowveranderingen als gevolg van interventies.

Ondanks de positieve toekomstverwachtingen vinden bovengenoemde methoden – mede door de omvangrijkheid van de gammacamera – nog geen toepassing tijdens coronairchirurgische ingrepen.

Een nieuwe mogelijkheid om de myocardcirculatie te beoordelen zou de toepassing van *thermografie* kunnen zijn. Het principe van deze methode berust op het meten en zichtbaar maken van de hoeveelheid infrarode straling, die afhankelijk van de temperatuur van een lichaam door de oppervlakte van dit lichaam wordt uitgezonden. Uitgaande van de gedachte dat er een relatie bestaat tussen de doorbloeding en de temperatuur van een bepaald weefsel, leek het aannemelijk te veronderstellen dat een verandering in de myocardcirculatie tijdens ischemie tot uiting zou kunnen komen in een verandering van de temperatuur van het myocardweefsel. Een onderzoek naar de circulatie in het myocard door meting van de hoeveelheid uitgezonden infrarode straling kan alleen worden uitgevoerd bij geopende thorax. Hierdoor wordt het toepassingsgebied van de methode beperkt tot de periode gedurende welke een operatieve behandeling van het coronairlijden plaatsvindt. Terwijl de eerder in dit hoofdstuk besproken methoden toegepast worden bij selectie en evaluatie van de patiënt, zou thermografie juist door toepassing tijdens operatie belangrijke aanvullende informatie kunnen verschaffen over de myocardcirculatie vóór en na het aanleggen van een aortocoronaire bypass.

Het *doel van ons onderzoek* was de bruikbaarheid van thermografie als non-invasieve methode ter beoordeling van de mate van myocardischemie tijdens een coronairoperatie nader te bestuderen. Het vraagstuk betrof de mogelijke beoordeling van de localisatie en de uitgebreidheid van een ischemisch myocardgebied en van de invloed van het aanbrengen van een bypass op deze ischemie.

Alvorens te kunnen beoordelen in hoeverre thermografie inderdaad relevante gegevens kan verschaffen, was het noodzakelijk om experimenteel aan te tonen dat er bij ischemie van het myocard ook inderdaad temperatuurveranderingen ontstaan. Vervolgens diende te worden beoordeeld of deze veranderingen eventueel met thermografie gemeten konden worden. Het mechanisme van het ont-

staan van de temperatuurveranderingen was in feite voor ons onderzoek niet essentieel en vormde geen onderdeel van de vraagstelling.

Zowel tijdens het experimentele als het klinische gedeelte concentreerde het onderzoek zich op ischemische toestanden in het gebied van de ramus descendens anterior van de linker coronairarterie (RDA). Het varken werd bij de experimenten als proefdier gebruikt.

Het proefschrift is als volgt opgebouwd. In de inleidende hoofdstukken wordt het principe van thermografie nader uiteengezet. Tevens wordt een korte beschouwing gegeven over enige fysiologische aspecten van de warmte-ontwikkeling en het warmtetransport in het myocard, gevolgd door een bespreking van het metabolisme en de circulatie als mogelijke oorzaken van temperatuurveranderingen in het ischemisch myocard. In hoofdstuk V-VII zijn experimenten beschreven, waarbij een onderzoek verricht werd naar de relatie tussen myocardischemie en temperatuur onder omstandigheden die zoveel mogelijk de klinische situatie evenaren. In een afzonderlijke groep experimenten werd vervolgens thermografie als meetmethode nader onderzocht. Tenslotte wordt in hoofdstuk VIII thermografie beschreven zoals deze methode werd toegepast bij een aantal coronairpatiënten. Hierna volgen de samenvatting en de conclusies.



## HOOFDSTUK II

### Principe en klinische toepassingen van thermografie.

#### *Inleiding*

Thermografie, in ruimere zin, betekent registreren van temperaturen. De laatste tijd wordt de term steeds meer in engere betekenis gebruikt voor het in beeld brengen van oppervlaktetemperaturen via de door een lichaam uitgezonden infrarode straling.

Door de voornamelijk voor militaire doeleinden ontwikkelde en verbeterde apparatuur is het mogelijk geworden om een gedetailleerd visueel beeld te verkrijgen van oppervlaktetemperaturen. Ook op medisch gebied heeft thermografie als diagnostisch hulpmiddel een toepassing gevonden. Hierdoor is vooral de laatste jaren de belangrijkheid ervan sterk toegenomen.

In dit hoofdstuk worden na een kort historisch overzicht van de ontwikkeling van de temperatuurmeting enige natuurkundige principes van thermografie besproken; hierna volgt een overzicht van een aantal klinische toepassingen van thermografie.

#### *Historisch overzicht van de ontwikkeling van de temperatuurmeting*

Reeds door Hippocrates (400 B.C.) werd het belang van een temperatuurstijging als ziektesymptoom ingezien. Voor de beoordeling hiervan gebruikte hij de hand als klinische thermometer. Galileï (1592-1597) wordt beschouwd als de uitvinder van de thermoscoop, waarvan de werking berustte op de uitzetting van gas. Hoewel deze thermometer zeer onnauwkeurig was, werden hiermee door Sanctorius (1612) reeds klinische experimenten gedaan. In 1631 werd door Rey de eerste op uitzetting van water berustende expansiethermometer geconstrueerd. Ondanks de ontwikkeling van deze thermometers konden geen vergelijkbare temperatuurmetingen gedaan worden, daar een betrouwbare uniforme schaal ontbrak (137).

In de tweede helft van de 17e eeuw werd getracht calibratiepunten te ontwikkelen. Door Christiaan Huygens (1665) werd voorgesteld het vries- en kookpunt van water als referentiepunten te gebruiken, terwijl Dalance (1668) de voorkeur gaf aan het smeltpunt van boter als referentie. Aan het einde van de 17e eeuw werden de tot deze tijd gebruikte open thermometers vervangen door

gesloten thermometers, terwijl tevens het vries- en kookpunt van water geleidelijk als referentiepunten werden aanvaard.

Roemer (1702), Fahrenheit (1708), Celsius (1742) en Linnaeus (1774) hebben belangrijke bijdragen geleverd tot de ontwikkeling van de thermometer zoals deze heden ten dage gebruikt wordt. Na de ontwikkeling van de thermometer door Fahrenheit werd door Boerhaave (1745) in Leiden een voorzichtig begin gemaakt met het gebruik hiervan voor klinische temperatuurmeting. Door Currie, Lorain, Cavendish en enige leerlingen van Boerhaave (de Haen, van Swieten) kwam de thermometer als klinisch diagnostisch hulpmiddel steeds meer in zwang. Het zou echter tot halverwege de eerste helft van de 19e eeuw duren voordat door Wunderlich (1851) de klinische temperatuurmeting een vaste plaats kreeg in het onderzoek van patiënten (16, 59).

### *Theoretische beschouwing over thermografie*

De ontwikkeling van thermografie hangt nauw samen met de ontdekking van de infrarode straling. In 1800 werd door de astronoom Sir William Herschel ontdekt dat een thermometer een stijging vertoonde, wanneer deze juist buiten het zichtbare deel van het via een prisma verkregen spectrum van zonlicht geplaatst werd (16, 32, 58, 81). Herschel schreef dit verschijnsel toe aan een voor het menselijk oog onzichtbare straling. Dit gedeelte van het spectrum staat tegenwoordig bekend als infrarood.

Door zijn zoon Sir John Herschel (1840) werden de eerste pogingen gedaan om deze nieuw ontdekte straling zichtbaar te maken. Hiermee werd een eerste stap gezet in de richting van de ontwikkeling van thermografische apparatuur.

Infrarode straling vormt tezamen met andere electromagnetische golven zoals ultraviolet-, gamma- en röntgenstraling, radar- en radiogolven een onderdeel van het electromagnetische spectrum. Dit spectrum wordt gewoonlijk in een aantal gebieden verdeeld. De plaats van de verschillende gebieden in het spectrum wordt bepaald door de golflengte van de uitgezonden straling. Slechts een klein gedeelte van het gehele electromagnetisch spectrum is zichtbaar, nl. de regio tussen 0,4 en 0,8  $\mu\text{m}$ . Het – voor het menselijk oog onzichtbare – infrarode gebied begint bij de golflengte 0,8  $\mu\text{m}$  en eindigt bij de golflengte 1000  $\mu\text{m}$  (58).

Een lichaam, waarvan de temperatuur hoger is dan 0 K(elvin) – hoger dan het absolute nulpunt – zendt electromagnetische straling uit. De hoeveelheid straling bij een bepaalde golflengte is afhankelijk van de temperatuur en het uitstralend vermogen (emissiefactor) van het lichaam. Deze laatstgenoemde grootte geeft de verhouding aan tussen de werkelijke straling van het lichaam en die van een denkbeeldige stralingsbron ("zwart lichaam") bij dezelfde temperatuur. Het in 1860 door Kirchhoff ontwikkelde begrip "zwart lichaam" wordt gedefinieerd als een object dat alle opvallende straling absorbeert. Bij een bepaalde temperatuur

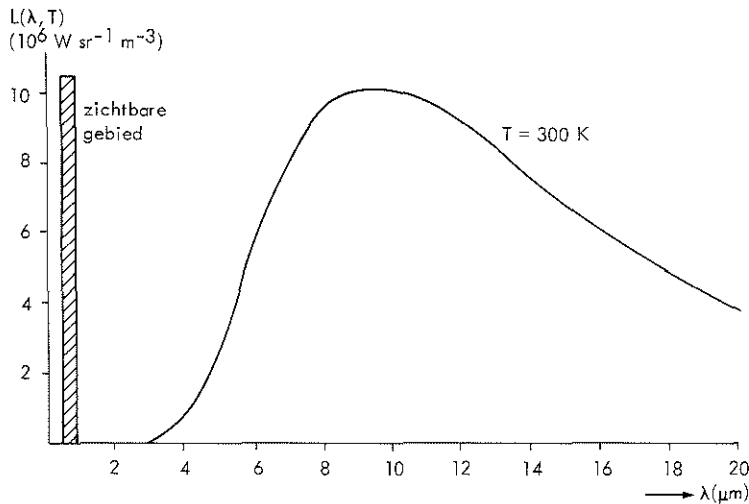
zendt een dergelijk lichaam de meeste straling uit vergeleken met ieder ander niet-zwart lichaam.

Deze hoeveelheid straling, die door de oppervlakte van een "zwart lichaam" uitgezonden wordt, kan beschreven worden met de stralingswet van *Planck* (140, 145):

$$L(\lambda, T) = \frac{2hc^2}{\lambda^5} \left[ \exp \frac{hc}{\lambda kT} - 1 \right]^{-1} \quad \text{Wsr}^{-1}\text{m}^{-3}$$

waarin:  $L(\lambda, T)$  is de spectrale radiantie, d.i. de stralingsintensiteit per golflengte-eenheid van een oppervlakte-element, in een bepaalde richting, gedeeld door de oppervlakte van de orthogonale projectie van dat element op een vlak loodrecht op de gegeven richting.  
 $T$  de absolute temperatuur in K  
 $\lambda$  de golflengte van de straling in m  
 $c$  de voortplantingssnelheid van elektromagnetische golven in vacuüm  $3 \cdot 10^8$  m/s  
 $h$  constante van Planck  $6,63 \cdot 10^{-34}$  J.s  
 $k$  constante van Boltzmann  $1,38 \cdot 10^{-23}$  J.K<sup>-1</sup>.

Een grafische voorstelling van deze wet voor een lichaam met een temperatuur van 300 K is afgebeeld in figuur 1 (140).



Figuur 1. Uitgezonden straling door een zwart lichaam van  $T = 300$  K ( $27^\circ$  C).

De totale straling kan verkregen worden door sommatie over het totale golflengtegebied. Deze integratie over alle golflengten resulteert in de wet van *Stefan - Boltzman* (52, 130):

$$L_T = \epsilon C T^4$$

$L_T$  = de totaal uitgezonden straling per  $m^2$  van het oppervlak met temperatuur  $T$  en per eenheid van ruimtehoek.

$\epsilon$  = de emissiefactor van het oppervlak.

$C$  = een constante =  $1,80 \cdot 10^{-8} \text{ Wm}^{-2} \text{ K}^{-4} \text{ sr}^{-1}$ .

$T$  = de absolute temperatuur (K).

Uit de hierboven beschreven wet blijkt dat de uitgezonden totale hoeveelheid energie samenhangt met de absolute temperatuur van het lichaam, terwijl de aard van het oppervlak tot uiting komt in de emissiefactor.

Eveneens uit de wet van Planck is af te leiden, dat er een relatie bestaat tussen de absolute temperatuur ( $T$ ) en de golflengte waarbij de spectrale radiantie maximaal is (wet van *Wien*):

$$\lambda_m \times T = \text{constant}$$

waarin  $\lambda_m$  = de golflengte in micrometers waarbij de spectrale radiantie maximaal is.

$T$  = de absolute temperatuur (K).

Wanneer de wetten van Planck en Wien toegepast worden voor een zwart lichaam van 300 K (27° C) zou er een straling plaatsvinden in het golflengtegebied van ongeveer 2 tot 100  $\mu\text{m}$  met een emissiepiek bij 9,7  $\mu\text{m}$  (figuur 1). Volgens Hardy (53) kan de menselijke huid als een "zwart lichaam" beschouwd worden tussen de golflengten 3 en 15  $\mu\text{m}$ . De emissiefactor van de huid bedraagt in dit gebied vrijwel 1 ( $0,989 \pm 0,01$ ).

In het genoemde gebied van ongeveer 3 tot 15  $\mu\text{m}$  is de menselijke huid niet reflectief of transparant, maar een uitstekende stralingsabsorbeerder ("zwart lichaam") en vormt hierdoor een goede stralingsbron van infrarode energie. Doordat de emissiefactor zo dicht bij het getal 1 ligt, kan een meting van de door de huid uitgezonden energie direct in temperatuurwaarden omgezet worden via de stralingswet van Planck, waarbij geen correctie behoeft aangebracht te worden voor de emissiefactor, hetgeen voor andere niet-zwarte objecten altijd het geval is.

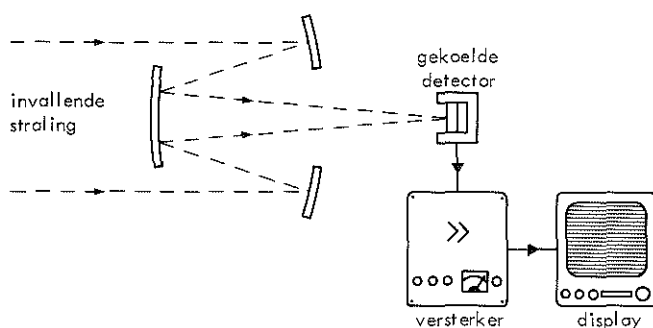
### *Principe van een thermografisch systeem*

Voor de meting van infrarode straling is een detector nodig, bestaande uit een transducer, die infrarode energie absorbeert en omzet in een elektrisch signaal.

De infrarode straling wordt geconcentreerd op de detector met behulp van een spiegelsysteem. De detector zet de straling om in een elektrisch signaal dat soms meer dan een miljoenmaal versterkt moet worden. De afbeelding van een gedeelte van een bepaald lichaam wordt verkregen door een mechanisch scanningsys-



teem, dat de straling van het object punt voor punt en lijn voor lijn in snelle opeenvolging aftast. De energie van elk punt wordt omgezet in een elektrisch signaal, versterkt en vervolgens toegevoerd aan een display unit (bijv. kathodestraal buis), waarbij de helderheid van de lichtstip op het scherm een maat is voor de op de detector vallende straling, dus ook voor de temperatuur van het betreffende punt van het object. Door het spiegelsysteem horizontaal en verticaal te bewegen en synchroon daarmee de lichtstip op het scherm te laten meebewegen (scannen), ontstaat een beeld van de temperatuur van het objectoppervlak. Het type display bepaalt de kwaliteit van de uiteindelijke afbeelding. Een schematische afbeelding van een thermografisch systeem is weergegeven in figuur 2.



Figuur 2. Schematisch overzicht van een thermografisch systeem (naar Herstel).

De diverse detectoren onderscheiden zich door een duidelijk verschillende "spectrale gevoeligheid", d.w.z. de gevoeligheid voor een bepaald gedeelte van het spectrum (32, 54, 59, 81). Een andere belangrijke eigenschap is de "tijd-constante", die een maat vormt voor de tijd die de detector nodig heeft om te reageren op plotselinge veranderingen in de straling. Elke detector veroorzaakt een bepaalde hoeveelheid ruis. Voor een goede detectie moet het signaal verschillende malen groter zijn dan de ruis (signaal/ruis verhouding). Door koeling van de detector tot zeer lage temperaturen (vloeibare stikstof) kan de signaal/ruis verhouding vergroot worden en de spectrale gevoeligheid van de detector uitgebreid tot langere golflengte.

Bij de moderne thermografische systemen dient vaak een compromis gesloten te worden tussen verschillende eigenschappen die hieronder in het kort genoemd worden:

1. de beeldscherpte, hetgeen betekent het vermogen om twee door een gespecificeerde afstand van elkaar gescheiden punten nog scherp te onderscheiden (spatiëel scheidend vermogen).

2. het vermogen om zo gering mogelijke temperatuursverschillen aan te geven (thermisch scheidend vermogen).
3. de grootte van het totale beeldveld.
4. de minimale scanningsnelheid, die nodig is om een compleet thermisch beeld te verkrijgen.

Over het algemeen kunnen thermografische systemen onderscheiden worden in twee hoofdgroepen, voornamelijk gebaseerd op snelheid en spatiëel scheidend vermogen. Bij de langzame systemen bestaat in het algemeen het voordeel van een hoger spatiëel scheidend vermogen, terwijl bij de snelle systemen vaak een gedeelte hiervan opgeofferd is aan de verkregen snelheid. Het thermisch scheidend vermogen van deze systemen is ongeveer gelijk ( $0,1$  tot  $0,5^{\circ}\text{C}$ ). De snelheid waarmee een systeem beelden kan produceren varieert van een fractie van een seconde ( $1/16$ ) tot minuten.



Figuur 3. Afbeelding van de AGA 680.

Op de voor- en nadelen en technische eigenschappen van de verschillende thermografische systemen zal hier niet worden ingegaan. De keuze van een thermografisch systeem hangt voornamelijk af van het doel waarvoor het apparaat gebruikt zal worden. Daar voor onze experimenten een "continue" meting van de hartspiertemperatuur met een snelle thermograaf essentieel is, werd de voorkeur gegeven aan de AGA Thermovision (AGA 680). Bij de klinische toepassing werden de metingen verricht met behulp van de AGA 680, terwijl voor de inleidende experimenten gebruik werd gemaakt van een ouder type thermograaf (AGA 665).

Zoals beschreven bij het principe van een thermografisch systeem bestaat de AGA 680 uit een camera en een display unit (figuur 3). De beeldvorming vindt plaats met een snelheid van 16 beelden per seconde, hetgeen betekent dat in 1/16 seconde een volledig beeld van het object gevormd wordt. Het kleinst mogelijke meetbare temperatuurverschil bedraagt  $0,2^{\circ}\text{C}$ . Het scheidend vermogen wordt bepaald door het aantal lijnen per beeld (70) en het aantal punten dat men per lijn kan onderscheiden. Bij de AGA 680 bedraagt dit aantal ongeveer 130. De techniek van de metingen, de voor de experimenten aangebrachte aanpassingen aan de apparatuur en het gebruik van verschillende accessoires worden bij de proefopstellingen nader besproken.

### *Emissiefactor*

In de medische thermografie wordt eigenlijk alleen gesproken over de emissiefactor van de huid, daar de temperatuurmetingen bij het menselijk lichaam zich hierop concentreren. Zoals eerder in dit hoofdstuk vermeld is de menselijke huid in het golflengtegebied tussen ongeveer 3 en  $15\mu\text{m}$  te beschouwen als een uitstekende stralingsbron van infrarode energie (14, 16, 53).

Volgens Hardy (53) bedraagt de emissiefactor van de huid in dit gebied  $0,989 \pm 0,01$ . De door Hardy gevonden waarden zijn in een recent onderzoek door Steketee (138) bevestigd. Voor praktische doeleinden wordt de menselijke huid als een zwart lichaam beschouwd met een emissiefactor, die zeer dicht bij het getal 1 ligt. Er bestaat echter niet alleen enige twijfel over de accuratesse van deze waarde (15, 122), maar tevens is er weinig bekend over de variaties die deze factor onder klinische omstandigheden zou kunnen vertonen (58).

Voor thermografische metingen van het hartoppervlak is het uiteraard belangrijk om over enige informatie te beschikken betreffende de emissiefactor van het epicard. Door Steketee (138) werd deze factor bij het varken onderzocht. Bij in vitro uitgevoerde metingen van een 1 mm dik uitgesneden epicardgedeelte bij een temperatuur van ongeveer  $40^{\circ}\text{C}$  bleek in het verloop van een bepaalde meetperiode een stijging van de emissiefactor tot stand te kunnen komen (0,83 bij het begin van het experiment, 0,90 na twee tot drie uur).

De in vitro verkregen resultaten kunnen niet zonder meer representatief geacht

worden voor de waarden van deze factor onder klinische omstandigheden. Uit deze experimenten lijkt echter wel geconcludeerd te kunnen worden dat het epicard niet als een zwart lichaam mag worden beschouwd.

### *Factoren die een rol spelen bij thermografische metingen*

Onder statische omstandigheden komt een lichaam tot een bepaald thermisch evenwicht met de omgeving en wordt de oppervlaktetemperatuur hiervan bepaald door enerzijds de warmtestroming naar de oppervlakte en anderzijds het warmteverlies van de oppervlakte naar de omgeving.

Bij het menselijk lichaam wordt de warmtestroming naar de oppervlakte voornamelijk bepaald door geleiding, circulatie en metabolisme, terwijl de warmteafvoer aan de oppervlakte tot stand komt door geleiding, convection, verdamping en straling (1, 13, 26, 55). Door de straling zou ongeveer 50% van het warmteverlies veroorzaakt worden (55).

De oppervlaktetemperatuur van het menselijk lichaam bereikt een evenwicht ergens tussen de temperatuur van het lichaam en de omgeving. Deze temperatuur is vrijwel nooit constant en wordt door de omgeving sterk beïnvloed.

Door verschillende auteurs wordt een korte beschrijving gegeven van een aantal gewenste maatregelen tijdens thermografische metingen en bij inrichting van een ruimte, waarin dit onderzoek plaatsvindt (1, 13, 14, 16, 44, 49). Een gestabiliseerde, constante omgevingstemperatuur is voor het onderzoek van belang. Om theoretische redenen verdient een koele omgeving de voorkeur. De gekozen omgevingstemperatuur loopt bij verschillende schrijvers uiteen van ongeveer 18 tot 23° C (1, 44). De gewenste acclimatisatie van het lichaam voor het begin van het onderzoek bedraagt minstens 20 minuten (142). De relatieve vochtigheid van de lucht dient zoveel mogelijk constant te zijn (149). Volgens Aarts (1) wordt een relatieve vochtigheid van 45-50% als het meest wenselijk beschouwd. Fujimasa et al. (44) bevelen een 50-70% relatieve vochtigheid aan. Luchtstromingen dienen zoveel mogelijk beperkt te worden, evenals infrarode straling uit de omgeving (141).

### *Klinische toepassingen van thermografie*

Het gebruik van thermografie op medisch terrein betreft niet alleen de diagnostiek van verschillende aandoeningen, maar ook de evaluatie van een bepaalde ingestelde therapie. Hieronder volgt een globaal overzicht uit de literatuur van een aantal gebieden, waarop thermografie met wisselend succes is toegepast (1, 2, 8, 74, 150).

De detectie van primaire en metastatische tumoren van de mamma vormt een van de belangrijkste gebieden waarop thermografisch onderzoek van belang kan zijn. Andere toepassingen bevinden zich op het terrein van:

Rheumatologie (rheumatoïde artritis, evaluatie van een ingestelde therapie),  
 Traumatologie en Orthopedie (hernia nuclei pulposi, diagnostiek en evaluatie van fracturen, osteo-myelitis, dystrofie, traumatische aandoeningen van weke delen),  
 Bottumoren (primaire tumoren en metastasen),  
 Gynecologie en Obstetrie (localisatie placenta, uterusafwijkingen),  
 Arteriële en veneuze vasculaire afwijkingen (cerebrale vasculaire afwijkingen, aandoeningen van de arteria carotis, perifere arteriële afsluiting, morbus Raynaud, bepaling amputatieniveau van de extremiteiten, diagnostiek en evaluatie van veneuze trombose, arterio-veneuze fistel, flebitis, localisatie van insufficiënte venae perforantes),  
 Dermatologie en Plastische chirurgie (melanomen en andere huidtumoren, immunologie, verbranding en bevrozing, transplantatie),  
 Urologie (niertransplantatie, ontsteking en tumoren van de testis, varicocele),  
 Halsafwijkingen (glandula thyroidea en parathyroidea, parotis, lymfklieraandoeningen),  
 Oculaire en Maxillo-faciale afwijkingen (oculaire tumoren, ontstekingen van kaakholten en gebit).

In incidentele gevallen kunnen intrathoracale afwijkingen en aandoeningen van de thoraxwand met behulp van thermografie aangetoond worden (grote embolie, pulmonale en mediastinale tumoren, fibrosis en empyeem) (110, 111, 113). Tijdens angina pectoris of in de acute fase van een hartinfarct kan soms een daling van de huidtemperatuur in het precordiale gebied ontstaan (111-113).



### HOOFDSTUK III

#### Enige aspecten van warmteproductie en warmtetransport in het myocard van de linker ventrikel.

Hieronder worden enige experimentele temperatuurmetingen in het myocard vermeld, gevolgd door een korte samenvatting van een aantal literatuurgegevens betreffende de productie en het transport van warmte in het myocard.

Uit op honden uitgevoerde experimenten (4), waarbij via puncties door de thoraxwand temperatuurmetingen in het myocard werden verricht, blijkt dat de temperatuur op verschillende plaatsen in de linker ventrikelwand niet gelijk is. Er bestaat een toename van de temperatuurgradiënt van de apex naar de basis van het septum (0,23 tot 0,64° C), waarbij men met gradiënt het verschil tussen de myocardtemperatuur en de temperatuur van het linker ventrikelbloed bedoelt.

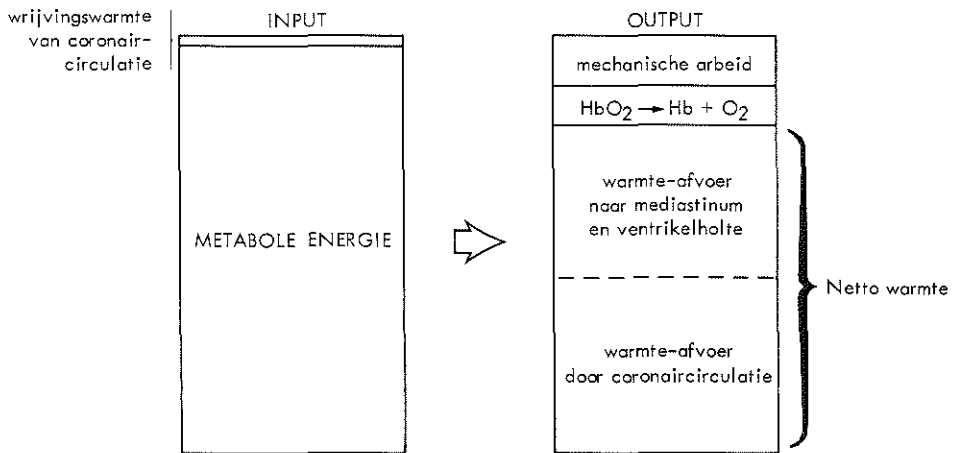
Uit metingen van Engelking en Bienroth (40), Bleakley et al. (20) en Reynolds et al. (117), die eveneens bij honden werden uitgevoerd, blijkt de temperatuur in het epicardiale gedeelte van het myocard hoger te zijn dan in het endocardiale gebied. Volgens enige incidentele metingen zou bij open thorax de myocardiale temperatuurgradiënt zeer klein worden of zelfs geheel verdwijnen (117). Het verschil tussen het temperatuurmaximum in het myocard en de bloedtemperatuur in het cavum blijkt in verschillende experimenten te kunnen variëren, waarbij de dikte van de ventrikelwand correleert met de grootte van de gradiënt ("Bij grotere harten, grotere verschillen").

De thermale gradiënt zou afhankelijk zijn van het evenwicht tussen de warmteproductie en de warmteafvoer. Terwijl de productie van warmte in relatie staat tot de metabole activiteit van het gebied waar de temperatuur gemeten wordt, geschiedt de afvoer hiervan langs de coronaire circulatie en via de beide oppervlakten van linker ventrikel en septum. De regionale bloedcirculatie in het myocard is dus niet alleen betrokken bij de energievoorziening, maar ook bij het warmtetransport (4, 20, 40).

De onderzoekingen van Neill et al. (100) en Afonso et al. (6) hebben bijgedragen tot een beter inzicht in de warmteproductie en het warmtetransport van het myocard. Als uitgangspunt voor hun experimenten stelden de auteurs een balans samen van energetische processen in de hartspier (figuur 4).

Zoals uit de hierboven schematisch weergegeven energiebalans blijkt, zijn de aërobe metabole processen in het myocard verantwoordelijk voor vrijwel de

gehele energievorming. Volledigheidshalve dient te worden vermeld dat een zeer klein gedeelte hiervan geleverd wordt door de wrijvingswarmte van de bloedstroom in de coronairvaten. Deze wrijvingswarmte is meestal zeer gering en speelt in feite geen noemenswaardige rol.



Figuur 4. Energiebalans van de linker ventrikel (naar Neill et al.).

Een gedeelte van de gevormde energie wordt omgezet in mechanische arbeid. Deze mechanische arbeid wordt gewoonlijk uitgedrukt in kg/m en kan worden omgerekend in calorische equivalenten. Volgens de wet van behoud van energie wordt het restant van de metabole energie in het myocard omgezet in warmte. Een klein gedeelte van deze warmte wordt gebruikt bij de desoxygenatie van hemoglobine in de capillairen van het myocard, waarna het overige deel als "netto warmte" van de linker ventrikel verloren gaat en via mediastinum, intra-ventriculaire ruimte en coronairsysteem wordt afgevoerd.

De ratio van de door de hartspeer verrichte mechanische arbeid tot de ontwikkelde warmte vormt de basis van de berekening van de efficiency van de linker ventrikel. In het algemeen wordt deze efficiency berekend door tegelijkertijd de verrichte arbeid te bepalen en het uit de zuurstofconsumptie berekend verbruik van chemische energie te meten. Om twee redenen wordt de warmteproductie bij deze berekeningen gewoonlijk niet gemeten: *a)* de warmteproductie is moeilijker te meten dan de mechanische arbeid en de zuurstofconsumptie van het myocard, *b)* theoretisch kan de warmteproductie bepaald worden door het verschil tussen deze twee grootheden.

Volgens Neill et al. (100) bestaan er omstandigheden waarbij het energieverbruik en de verrichte arbeid door middel van de tegenwoordig toegepaste technieken niet adequaat gemeten kunnen worden. Gewoonlijk kan het energie-



verbruik berekend worden uit de zuurstofconsumptie per 100 gram linker ventrikel. Onder pathologische omstandigheden echter, zoals bij een gehypertrofieerde linker ventrikel, zouden het gewicht van het myocard en de zuurstofconsumptie niet precies bekend zijn. In deze situaties zou juist de meting van de warmteproductie een belangrijke bijdrage kunnen leveren tot het bepalen van de energiebalans. Daar echter een complete energiebalans van de hartspier nog onvoldoende onderzocht is, lijkt een simultane meting van metabole energie, mechanische arbeid en warmteproductie bij de bestudering van de energetische processen in de hartspier wenselijk (6).

In de literatuur worden twee methoden aangegeven om de warmteproductie van het myocard te berekenen: *a*) de indirecte methode als het verschil tussen de energie-equivalent van de zuurstofconsumptie door het myocard en de mechanische arbeid, *b*) de directe meting van de warmteproductie van het myocard.

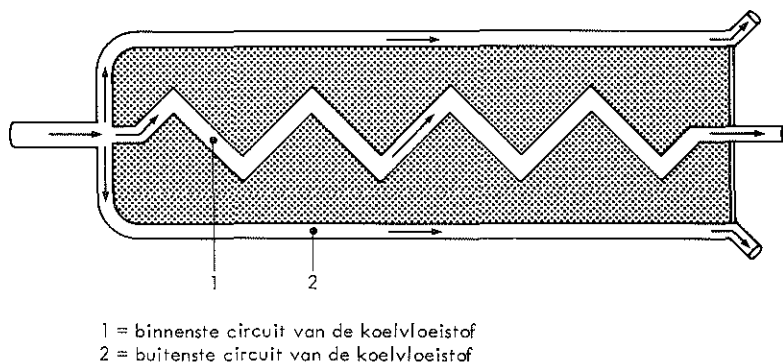
Door Neill et al. (100) en Afonso et al. (6) zijn verschillende methoden ontwikkeld om een *directe meting* van de warmteproductie van het myocard te verrichten. Beide methoden worden hieronder kort weergegeven.

1. Volgens Neill et al. (100) kan de warmteproductie van de linker ventrikel bepaald worden uit de coronairflow en de arterio-veneuze temperatuurgraadient. Een van de mechanismen waarlangs gevormde warmte afgevoerd kan worden is via het coronairbloed, dat tijdens de passage door het myocard verwarmd wordt. Bij alle verrichte experimenten was de temperatuur van het veneuze coronairbloed hoger dan dat van het tegelijkertijd gemeten arteriële coronairbloed ( $0,09 - 0,55^{\circ} \text{C}$ ). Bij normale coronairflow zou ongeveer 40% van de productie van de netto warmte van de linker ventrikel door de coronaircirculatie worden afgevoerd. Het gedeelte van de via de coronaircirculatie afgevoerde warmte blijkt evenredig te zijn met de coronairflow. Bij een toename van de coronairperfusie (door bewerkstelligen van b.v. anemie of hypoxie) kan het percentage van de afgevoerde warmte oplopen tot ongeveer 85%. Volgens de auteurs blijven er echter bij de productie en het transport van warmte een aantal details nog enigszins onduidelijk, terwijl er toch een grotere nauwkeurigheid nodig is om de warmteproductie op deze wijze betrouwbaar te kunnen berekenen.

2. Door Afonso et al. (6) werd eveneens een methode ontwikkeld voor de directe meting van de warmteproductie van het myocard. Volgens de hypothese van Afonso kan het hart beschouwd worden als een lichaam dat warmte produceert, waarbij een vloeistof met een constante temperatuur door en rondom het warmteproducerend lichaam circuleert (resp. binnenste en buitenste circuit) en het vasculaire apparaat als een koelsysteem werkt (figuur 5).

De door het myocard gevormde warmte wordt afgevoerd via de coronaircirculatie (binnenste circuit) en via het bloed, dat in contact staat met interne en externe oppervlakken van de linker ventrikel en het septum (buitenste circuit). Door

een infusie met een koude zoutoplossing in de rechter ventrikel wordt het gevormde evenwicht tussen warmteproductie en warmteverlies van het myocard verstoord doordat het myocard ten gevolge van deze infusie een extra hoeveelheid warmte verliest, die ook verwijderd wordt door het coronaire en extra-



Figuur 5. Schematische voorstelling van een warmteproducerend lichaam met circulerende vloeistof als koelsysteem (naar Afonso et al.).

coronaire bloed. Het principe van de meetmethode berust op de gedachte dat – bij gelijkblijvende omstandigheden – de ratio tussen de door de binnenste circulerende vloeistof verwijderde warmte en de totale hoeveelheid geproduceerde warmte dezelfde is als de ratio tussen de door het binnenste circuit afgevoerde extra warmte en het totale extra warmteverlies gedurende een periode van koeling. Hoewel de met deze methode gevonden waarden een vrij grote variabiliteit vertonen, bestaat er volgens de auteurs toch een goede overeenkomst tussen de gemeten en de over dezelfde periode uit de zuurstofconsumptie berekende hoeveelheid geproduceerde warmte.

# EXPERIMENTEEL ONDERZOEK

## HOOFDSTUK IV

### Inleiding

#### 1. Indeling van de experimenten.

In dit gedeelte van het proefschrift wordt een onderzoek beschreven, dat werd verricht naar de meetbaarheid en grootte van eventuele temperatuurveranderingen tijdens myocardischemie, en naar de mogelijkheid om thermografie als meetmethode te gebruiken. Bij de bestudering van de temperatuurveranderingen tijdens myocardischemie werden de metingen verricht door middel van thermokoppels, terwijl bij het onderzoek naar de mogelijke toepassing van thermografie gebruik werd gemaakt van de thermograaf.

Daar het experimenteel onderzoek een inleiding vormde tot het gebruik van thermografie tijdens coronairchirurgische ingrepen, werden alle experimenten verricht bij open thorax. Als proefdier werd het Yorkshire varken gebruikt met een lichaamsgewicht van ca. 30 kg; de keuze van het proefdier wordt in dit hoofdstuk nog nader besproken.

De in de literatuur uitgevoerde experimenten betreffende myocardiale temperatuurmetingen na onderbinding van een coronairarterie (63, 120, 123, 132, 136) geven als gemeenschappelijke conclusie een daling van de myocardtemperatuur in het gebied achter de plaats, waar de coronairarterie afgesloten is. In verband met de hierin beschreven uiteenlopende proefopstellingen en gevonden waarden werd door ons een onderzoek naar de invloed van een *totale* afsluiting van een coronairarterie (RDA) op de myocardtemperatuur herhaald, om na te gaan of er onder de in dit gedeelte besproken experimentele omstandigheden met thermokoppels meetbare veranderingen tot stand kwamen (hoofdstuk V). Tevens werd in een aparte serie experimenten het temperatuurverloop tijdens reperfusie na opheffen van een eerder aangebrachte afsluiting bestudeerd.

Om een vergelijking te krijgen met de klinische situatie werd vervolgens een onderzoek verricht naar een mogelijke temperatuurverandering bij myocardischemie ten gevolge van een *partiële* afsluiting van de RDA. Het doel van dit gedeelte van het onderzoek was om bij een bepaalde mate van afsluiting van de RDA een myocardischemie op te wekken, en te onderzoeken of deze ischemie een verandering van de myocardiale temperatuur in het betreffende gebied tot gevolg had.

De toegepaste methode om een met de klinische situatie vergelijkbare myocard-ischemie te verkrijgen wordt besproken in hoofdstuk VI.

Na het verkrijgen van een inzicht in de grootte en meetbaarheid van eventuele temperatuurveranderingen in het ischemisch myocard kon thermografie als meetmethode worden onderzocht. Hiertoe werden een aantal experimenten uit hoofdstuk V herhaald en de met behulp van thermografie verkregen resultaten vergeleken met die van de eerder uitgevoerde metingen. Het bovenstaande resumerend kan men zeggen dat de volgende metingen werden verricht:

- I. Temperatuurmeting in het myocard d.m.v. thermokoppels bij totale afsluiting van de RDA (hoofdstuk V).
- II. Temperatuurmeting in het myocard d.m.v. thermokoppels bij partiële afsluiting van de RDA (hoofdstuk VI).
- III. Meting van myocardtemperatuur d.m.v. thermografie bij totale afsluiting van de RDA (hoofdstuk VII).

Bij het onderzoek naar een mogelijke relatie tussen temperatuur en myocard-ischemie neemt het begrip ischemie een belangrijke plaats in. Zowel metabole als circulatoire factoren komen als oorzaak van temperatuurveranderingen in het myocard in aanmerking (63, 66, 136). Daarom wordt in het volgende gedeelte van dit hoofdstuk een korte beschouwing gegeven over het begrip ischemie, en nader ingegaan op het metabolisme en de circulatie bij ischemische toestanden.

## 2. Omschrijving van het begrip ischemie.

De biochemische en microscopische veranderingen in het myocard gedurende de periode onmiddellijk na acute afsluiting van een coronairarterie vormen het onderwerp van vele uitgebreide onderzoeken (56, 63, 65, 67, 69, 134). Een plotselinge afsluiting van een grote tak van een coronairarterie wordt gevolgd door een onmiddellijke vermindering van de arteriële bloedvoorziening van het betreffende myocard. Dit noemt men *ischemie*. Ten gevolge van deze ischemie ontstaat er een tekort aan zuurstof (hypoxie). Door de hypoxie kan er geen aërobe stofwisseling plaatsvinden en ontstaat er een verschuiving naar de anaërobe vorm van metabolisme, zoals later in dit hoofdstuk besproken zal worden. Volgens Jennings (65,66) bestaat er een toestand van ischemie wanneer er een reductie van de arteriële bloedvoorziening plaatsvindt tot het punt waarop een verschuiving in het cellulaire metabolisme van aëroob naar anaëroob kan worden aangetoond.

De hypoxie resulteert in een daling van het cellulaire energieniveau, waardoor onvoldoende energie geleverd kan worden voor de contractie en andere specifieke functies van de hartspier. Wanneer de ischemie ernstig en langdurig is,

sterven een groot aantal van de getroffen cellen af. In series experimenten van Jennings et al. (66, 68) is aangetoond dat alle myocardcellen een periode van ernstige ischemie gedurende ongeveer 20 minuten kunnen overleven. Een normalisering van de arteriële bloedvoorziening binnen deze periode wordt gevolgd door een hervatting van het aërobe metabolisme en een herstel van de functie van de geledeerde myocardcel. Onder deze omstandigheden spreekt men van een *reversibele* ischemie.

Wanneer ischemie langer dan 20 minuten blijft bestaan, wordt de lesie *irreversibel* en kan een herstel van de arteriële bloedvoorziening celdood niet meer voorkomen. Aanvankelijk sterven een klein aantal cellen, maar bij uitbreiding van deze periode neemt het aantal cellen duidelijk toe; bij 40 minuten is de helft van het aantal cellen necrotisch geworden en bij 60 minuten bijna het gehele ischemische gebied. Een irreversibel beschadigd ischemisch gedeelte van de hartspier wordt tenslotte een *infarct* genoemd, wanneer het necrotisch gedeelte microscopisch kan worden aangetoond (63, 64).

Zoals gezegd leidt ischemie tot veranderingen in het metabolisme en functies van de hartspier, en kan tenslotte degeneratie van bepaalde weefselstructuren tot gevolg hebben. De veranderingen bij irreversibele ischemie zijn gedurende het eerste uur slechts met behulp van speciale technieken te ontdekken (56,65).

Daar bij het grootste deel van onze experimenten slechts een korte periode van ischemie bestond, zijn niet zozeer de ultrastructurele veranderingen voor ons onderzoek van belang, maar wel de metabole veranderingen bij ischemie die hieronder worden besproken.

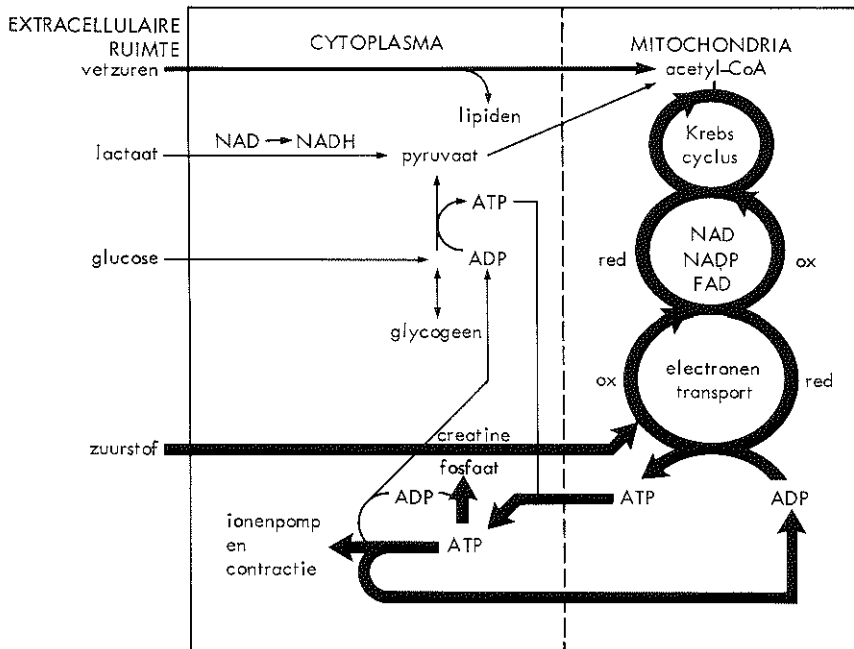
### 3. Metabolisme en circulatie in het ischemisch myocard.

Zowel het metabolisme als de coronairdoorstroming bij ischemie worden hieronder besproken uit het oogpunt van een mogelijke relatie tot de temperatuur in het betreffende myocardgedeelte. Allereerst wordt een korte samenvatting gegeven van het metabolisme onder normale omstandigheden, gevolgd door veranderingen hierin ten gevolge van ischemie (18, 19, 51, 105, 106, 107, 129).

Een schematisch overzicht van het *normale* metabolisme wordt weergegeven in figuur 6. Het myocard heeft onder normale omstandigheden een aëroob metabolisme, waarbij een constante vorming van energierijke fosfaatverbindingen plaatsvindt voor het verrichten van arbeid.

De verschillende substraten waarover de hartspier kan beschikken worden in de myocardcel afgebroken tot acetyl-coënzym A als gemeenschappelijk intermediair afbraakproduct. De afbraak van acetyl-coënzym A in de citroenzuurcyclus vormt de belangrijkste energiebron van het hart. Hierbij wordt  $\text{CO}_2$  gevormd en vindt er reductie van coënzymen plaats. In de ademhalingsketen worden deze coënzymen weer geoxydeerd met behulp van zuurstof, waarbij water geproduceerd wordt. De vrijgekomen energie wordt gebruikt bij de vorming van ATP door fosforylering van ADP (oxydatieve fosforylering).

- De belangrijkste stoffen die het hart kan benutten voor het verkrijgen van energie zijn glucose, vrije vetzuren, lactaat, pyruvaat en kentonlichamen. De wegen die leiden van het te oxyderen substraat in het coronairbloed tot de ademhalingsketen kunnen als volgt worden samengevat:
- de glycolyse volgens Embden-Meyerhof, waarbij pyruvaat ontstaat,
  - de oxydatie van pyruvaat, vetzuren en kentonlichamen, waarbij acetyl-coënzym A wordt gevormd,
  - de uiteindelijke oxydatie van acetyl-coënzym A in de citroenzuurcyclus.



Figuur 6. Vorming en afbraak van ATP in het normale myocard (fig. 6 en 7 naar Scheuer).

Glucose wordt omgezet in glucose-6-fosfaat, waarna glucose-6-fosfaat volgens het schema van Embden-Meyerhof gemetaboliseerd kan worden tot pyruvaat. Glucose-6-fosfaat kan ook worden omgezet in glycogeen. Het myocard bevat een tamelijk constante hoeveelheid glycogeen, waarvan het grootste gedeelte in de vorm van granulae in het cytoplasma is opgeslagen en beschouwd kan worden als een vorm van energieconservatie.

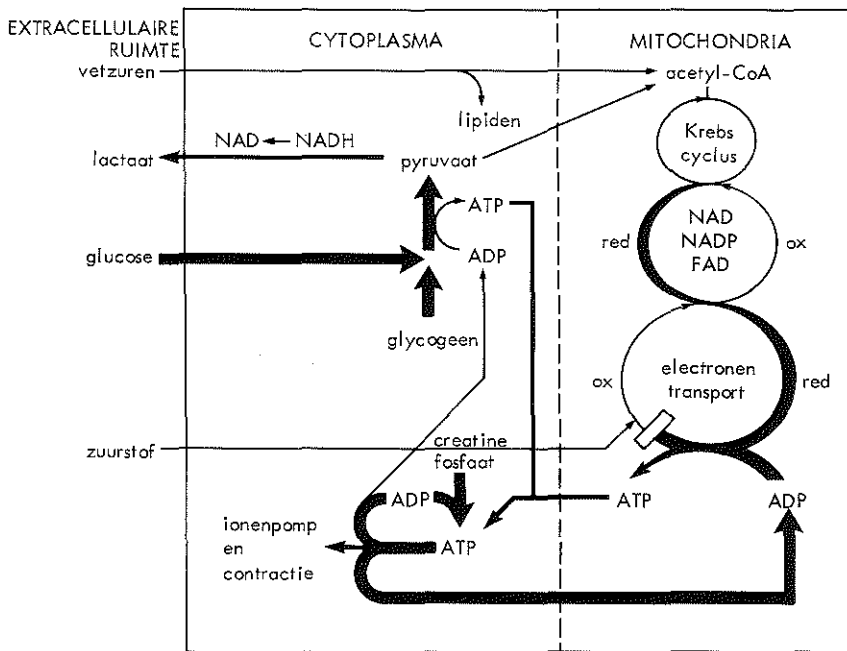
De afbraak van glucose en glycogeen tot pyruvaat vindt plaats in het *cytoplasma*, terwijl de afbraak van vetzuren en pyruvaat via de citroenzuurcyclus tot stand komt in de *mitochondriën*. De mitochondriën kunnen slechts functioneren bij aanwezigheid van voldoende zuurstof, terwijl de glycolyse in het cytoplasma ook onder anaërobe omstandigheden kan plaatsvinden.

Bij de anaërobe glycolytische afbraak van een glucose-eenheid in glycogeen tot lactaat levert de afbraak van 1 molecuul glucose slechts 3 energierijke ATP verbindingen op. Bij complete aërobe oxydatieve fosforylering van het molecuul in de citroenzuurcyclus en tijdens het electronentransport in de mitochondriën worden daarentegen 39 ATP moleculen gevormd. ATP kan creatine fosforyleren tot creatinefosfaat, hetgeen als een reservoir van energierijke fosfaatverbinding fungeert.

De veranderingen in het metabolisme van het myocard bij *ischemie* worden schematisch weergegeven in figuur 7.

Bij hypoxie van het myocard ontstaat ten gevolge van het zuurstoftekort als primaire biochemische lesie een verstoring van het electronentransport in de ademhalingsketen en de vorming van ATP d.m.v. oxydatieve fosforylering. Een gestoord electronentransport leidt tot een verstoorde citroenzuurcyclusactiviteit. Door de verminderde oxydatie van het acetyl-coënzym A ontstaat er een duidelijk afgenomen verbranding van koolhydraten, vetzuren, ketonlichamen en lactaat. De hartspier gaat nog enige tijd door met contraheren, waardoor het creatinefosfaat snel wordt verbruikt, gevolgd door een depletie van het ATP gehalte. Het gevolg hiervan is een opstapeling van de afbraakprodukten van ATP in de vorm van ADP, AMP, adenosine, inosine, hypoxanthine en anorganisch fosfaat.

De grondoorzaak van dit alles is dus het feit dat de mitochondriale ATP productie slechts kan plaatsvinden bij aanwezigheid van zuurstof.



Figuur 7. Vorming en afbraak van ATP in het ischemisch myocard.

Tijdens ischemie gaat de glycolyse in het cytoplasma een belangrijke rol spelen bij de energievoorziening en worden glucose en glycogeen de belangrijkste energiebronnen, daar geen enkel ander substraat anaëroob energie kan leveren. Door de verhoogde glycolyse ontstaat er een overmaat aan pyruvaat waardoor de lactaatdehydrogenase reactie verschoven wordt in de richting van de vorming van lactaat, welke stof zich als eindproduct van het anaërobe metabolisme ophoopt.

Behalve de hier genoemde lactaatproductie kunnen bij myocardischemie de uit omzetting van de afbraakprodukten van ATP gevormde adenosine, inosine en hypoxantine zowel bij dierproeven als bij patiënten verhoogd in het locale veneuze bloed aantoonbaar zijn (61, 70, 115). De vorming van deze stoffen gedurende myocardischemie kunnen dienen als markers voor het ontstaan van ischemie.

ATP is de standaardvorm van energie die in alle typen cellen aanwezig is. Bij afbraak van ATP tot ADP komt energie vrij voor mechanische, chemische en osmotische arbeid. De afbraak van glucose tot pyruvaat is een belangrijk proces in de hartspier, maar niet toereikend om voldoende ATP te vormen om te voorzien in de energiebehoefte van het hart.

Zoals eerder in dit hoofdstuk besproken bedraagt de hoeveelheid energie die uit het anaërobe metabolisme kan vrijkomen slechts een fractie van de energie die bij de oxydatieve fosforilyering gevormd wordt (77). Door de vermindering van de energieproductie kan de contractiliteit van het anoxische of hypoxische myocard slechts in zeer geringe mate gehandhaafd worden. De anaërobe glycolyse levert een hoeveelheid energie die bij normaal kloppend hart slechts voldoende is voor enkele minuten. Wanneer de hypoxie langer dan 20 minuten duurt zijn de overlevingskansen van het ischemisch myocard afhankelijk van de beschikbaarheid van koolhydraten als substraat en het vermogen van de glycolytische enzymen om de anaërobe glycolyse te versnellen.

Na afsluiting van een coronairarterie ontstaat er een vermindering van de zuurstofspanning in het myocard, waardoor de oxydatieve fosforilyering tot stilstand komt. Door de contracties van het hart gaat het verbruik van de ATP voorraad nog door, tengevolge waarvan een ATP depletie ontstaat (na ca. 30 sec.). De aanvulling van ATP wordt nog enige tijd in stand gehouden door het afwerken van de bestaande hoeveelheid creatinefosfaat (1-2 min) en vervolgens door de anaërobe glyco(gen)olyse. Wanneer er een depletie van creatinefosfaat bestaat, is de energiereserve verbruikt en komt een snelle vermindering van de contractiele activiteit in het ischemisch gebied tot stand (50).

De hierboven beschreven biochemische veranderingen voltrekken zich in korte tijd en staan in relatie tot een aantal andere verschijnselen die voorkomen bij ischemie. Bij een plotselinge afsluiting van een coronairarterie ontstaat vrijwel onmiddellijk (binnen 10 seconden) een cyanose in het betreffende myocardgedeelte (104). Binnen een aantal seconden na het begin van de ischemie verminderen de myocardcontracties (48, 50, 63). Vrijwel tegelijkertijd met het ontstaan van de cyanose en de contractievermindering manifesteren zich ischemische veranderingen op het ECG.

In het klassieke experiment van Prinzmetal et al. (39) - uitgevoerd bij honden - werd aangetoond dat ST deviatie optreedt bij obstructie van de coronairflow. ST-depressie is hierbij een goede indicator van ischemische condities gebleken.

Volgens Jennings et al. (63, 66) en Sommers et al. (136) bestaat er een goede correlatie tussen de temperatuurverandering na een coronairafsluiting en ischemische verschijnselen zoals cyanose, vermindering van contractie en ST deviatie op het ECG. De temperatuurverandering in het myocard mag volgens deze auteurs opgevat worden als een aanwijzing voor de verschuiving in het celmetabolisme bij ischemie.

De in de literatuur bij sommige experimenten beschreven kortdurende stijging



van de temperatuur gedurende de eerste 30-60 seconden na occlusie (123) wordt verklaard met een nog doorgaan van het metabolisme bij een afwezige warmteafvoer door gestoorde circulatie. Hiernaast bestaat de mogelijkheid dat een versnelde afbraak van energierijke fosfaatverbindingen door een ontkoppeling van de oxydatieve fosforylering een verhoogde warmteproductie tot gevolg heeft. Voor dit laatste proces is echter  $O_2$  nodig, waarvan de aanvoer nu juist beperkt is. Daarom lijkt de verklaring van de gestoorde koeling aannemelijker. Hierna volgt een temperatuurdaling wanneer het metabolisme in het ischemisch gebied tot stilstand komt. Na een initiële toename van de anaërobe glycolyse is deze na een aantal minuten geremd (99).

Wanneer de afsluiting na enige minuten wordt opgeheven herstelt de arteriële circulatie zich en ontstaat er een reactieve hyperemie in het ischemisch gebied. Ischemische verschijnselen zoals cyanose, ECG veranderingen en verlies van contractiliteit verdwijnen bij herstel van de arteriële bloedvoorziening.

#### 4. Keuze van het proefdier.

In de medische researchlaboratoria wordt de hond het meest gebruikt als proefdier voor experimenteel werk op cardiologisch gebied (17, 85), waarbij de gevolgtrekkingen veelal beschouwd worden als geldend voor de mens. Er bestaan echter bepaalde fundamentele verschillen tussen het coronaire vaatsysteem van de hond en dat van de mens, hetgeen zou kunnen leiden tot foutieve conclusies (82, 85, 86, 87). Voor ons onderzoek werd de voorkeur gegeven aan het varken als proefdier in verband met het feit dat de verdeling van het coronairsysteem meer op die van de mens lijkt dan van enig ander beschikbaar proefdier (83, 84, 87).

Het gebruik van het varken voor cardiovasculair onderzoek is niet nieuw. Reeds in ongeveer 1500 gebruikte Leonardo da Vinci varkens om de beweging van het hart gedurende een volledige hartactie te bestuderen (31). De ervaringen met het varken als proefdier zijn nogal tegenstrijdig. Enerzijds lijkt het een vrij gemakkelijk proefdier voor het aanleren van bepaalde gewoonten en gebruiken (98), terwijl anderzijds de ervaringen van Pavlov dramatisch zijn: "as soon as the swine was lifted on to stand, it squealed at the top of his voice, and all work in the laboratory was impossible.... we spend a month without obtaining any result..... all pigs are hysterical" (31, 90, 98).

Op verschillende gebieden van wetenschappelijk onderzoek wordt het varken reeds als proefdier gebruikt. Het belang van het gebruik van het varken voor cardiovasculair onderzoek ligt niet alleen in de bestaande kennis omtrent embryologie, fysiologie en anatomie, maar voornamelijk in het voorkomen van een aantal congenitale cardiovasculaire ziekten en arteriosclerosen (98).

In het hieronder volgende gedeelte van dit hoofdstuk wordt in het kort ingegaan op de essentiële verschillen tussen het *coronairsysteem* van de hond enerzijds en dat van de mens en het varken anderzijds.

Bij de hond bestaat altijd een linksdominant coronairsysteem, hetgeen betekent dat de bloedvoorziening van de achterwand van de rechter ventrikel verzorgd wordt door de arteria coronaria sinistra. Bij het varken is het coronairsysteem rechtsdominant, waarbij de rechter coronairarterie de achterwand van de rechter ventrikel verzorgt (31, 82, 84). Het menselijk coronairsysteem is in ca. 90% der gevallen rechtsdominant (62).

Behalve in de verdeling van de coronairarteriën bestaat er ook een verschil in de *collateralen* van het coronairsysteem. Onder normale omstandigheden bestaan er in het menselijk hart collateralen, die zich voornamelijk subendocardiaal en endomuraal bevinden (45). In het varkenshart doet zich in geringere mate dezelfde situatie voor, terwijl bij de hond de meeste collateralen subepicardiaal gelegen zijn (45, 124).

Het bestaan van ischemie vormt een sterke prikkel tot uitbreiding en ontwikkeling van een netwerk van collateralen. Onder deze omstandigheden blijkt dat zich in het menselijk hart weliswaar collateralen kunnen vormen "waar deze nodig zijn", maar dat er toch een duidelijke voorkeur bestaat voor het subendocardiale gebied (45, 124). In het varkenshart worden uitsluitend collateralen gevormd in de endomurale en subendocardiale laag, terwijl bij de hond juist een zeer beperkte mogelijkheid bestaat tot het ontwikkelen van anastomosen in het endocardiale gedeelte (124, 126). De localisatie van de collateraalvorming in de verschillende lagen van het myocard bij ischemie wordt geïllustreerd in tabel I, samengesteld uit het uitgebreide onderzoek van Schaper (124).

Tabel I. Ontwikkeling van collateralen in het myocard bij ischemie (naar Schaper).

	Mens	Varken	Hond
Epicardiaal	+		++++
Endomuraal			+
Endomuraal +	+++	++++	
Endocardiaal			

Bij de keuze van het proefdier is het van belang te weten of een myocardi-schemie ten gevolge van een afsluiting van een coronairarterie zich ook tot de oppervlakte uitbreidt, daar immers temperatuurmetingen verricht worden in of

op het epicardiale gedeelte van het myocard. Op grond van experimentele bevindingen bestaan er aanwijzingen dat ischemische verschijnselen voor een belangrijk deel gelocaliseerd zijn in het subendocardiale gebied. Als belangrijkste oorzaak wordt de plaatselijke drukverhouding tijdens de systolische fase van de contractie genoemd. In tegenstelling tot de oppervlakkiger lagen zou tijdens systole in het subendocardiale gebied geen coronairdoorstroming plaatsvinden, waardoor dit gedeelte van het myocard geheel afhankelijk wordt van de perfusie in de diastolische fase.

Bij de hond is het infarct meestal subendocardiaal gelocaliseerd (124, 126). Toch ontwikkelt zich volgens Jennings (65) na afsluiting van een coronairarterie aanvankelijk een ischemisch gebied tot aan de epicardiale oppervlakte; echter alleen aan de subendocardiale zijde ontstaat tenslotte infarctvorming. Het bestaan van epicardiale collateralen lijkt hierbij van betekenis.

In tegenstelling tot de hond heeft het infarct bij het varken meestal een transmuraal karakter met een vrij grote epicardiale oppervlakte, hoewel in enkele gevallen ook wel eens kleine subendocardiale infarcten worden beschreven (124). Mogelijk speelt ook hier de localisatie van collateralen een rol bij de uitbreiding van het ischemisch gedeelte naar de epicardiale zijde.

Het ischemische gebied aan de epicardiale oppervlakte is bij het varken duidelijk groter dan bij de hond. Hierdoor lijkt het varken geschikt als proefdier voor ons onderzoek. De uitzonderingsgevallen waarbij de ischemie beperkt zou blijven tot het subendocard kunnen echter een beperking betekenen van de onderzoeksmethode om tijdens ischemie temperatuurmetingen aan de oppervlakte van de hartspier te verrichten.



## HOOFDSTUK V

### Temperatuurmeting in het myocard d.m.v. thermokoppels bij totale afsluiting van de RDA.

#### 1. Inleiding.

Door Salwan et al. (120), Sayen et al. (123), Senyk et al. (132), Sommers et al. (136), Reynolds et al. (116) en Jennings et al. (63, 66) zijn intramyocardiale temperatuurmetingen verricht na onderbinding van een coronairarterie. De gemeenschappelijke conclusie luidde, dat er na totale afsluiting van een coronairarterie een daling van de temperatuur in het myocardgedeelte achter deze afsluiting ontstond. Het feit dat de temperatuurmetingen bij open of gesloten thorax verricht werden, en factoren zoals dieptelocalisatie van de thermistors, duur en frequentie van de metingen en de uiteenlopende resultaten vormden echter duidelijke verschilpunten tussen de groepen experimenten.

Door verschillende van bovengenoemde auteurs zijn tevens de intramyocardiale temperatuurveranderingen tijdens reperfusie na het losmaken van een eerder aangebrachte afsluiting van een coronairarterie onderzocht (66, 120, 132). Ook hier vertoonden de methoden en de resultaten duidelijke verschillen.

Hieronder volgt een overzicht uit de literatuur van een aantal experimentele metingen van myocardtemperatuur. Bij alle hiergenoemde experimenten werd de hond als proefdier gebruikt. Voor de metingen werd gebruik gemaakt van thermistors, waarvan de dieptelocalisatie in het myocard niet overal nauwkeurig werd aangegeven en varieerde van 5 mm diepte tot aan de endocardiale zijde.

#### *Afsluiting van een coronairarterie.*

De experimenten van Salwan et al. (120), Reynolds et al. (116) en Senyk et al. (132) vonden plaats bij *open thorax*. Volgens Salwan et al. (120) daalde de myocardtemperatuur na coronairafsluiting gemiddeld  $2,2^{\circ}\text{C}$  binnen 2 tot 3 minuten en bleef hierna tijdens de metingen vrijwel onveranderd. Uit de resultaten van Reynolds et al. (116) bleek zowel epicardiaal als endocardiaal binnen 12 minuten een temperatuurdaling te ontstaan van respectievelijk  $4,2$  en  $4,0^{\circ}\text{C}$ . De resultaten van Senyk et al. (132) gaven een daling te zien van  $1,3$  tot  $3,7^{\circ}\text{C}$ ; het moment waarop de grootste temperatuurdaling plaatsvond, liep uiteen van 5 tot 10 minuten na de afsluiting.

Bij de experimenten van Sayen et al. en Jennings et al. werden de myocardiale temperatuurmetingen verricht bij *gesloten thorax*. Volgens Sayen et al. (123) werd een daling van de temperatuur in het ischemisch myocard voorafgegaan door een periode van 30 tot 60 seconden onmiddellijk na de occlusie, waarin de temperatuur gelijk bleef of zelfs iets steeg. De meest uitvoerige experimenten werden verricht door Jennings et al. (63, 66) en Sommers et al. (136).

Bij al hun experimenten daalde de gradient tussen myocard- en bloedtemperatuur binnen 4 minuten met ca. 60%. Bij ongeveer de helft van de experimenten ontstond er in het ischemisch gebied onmiddellijk na de afsluiting binnen 45 seconden een tijdelijke stijging van de temperatuurgradient (0,06 tot 0,08° C), gevolgd door de eerder beschreven daling.

#### *Reperfusie.*

Het experimentele onderzoek naar veranderingen van de myocardiale temperatuur tijdens reperfusie na het opheffen van een eerder aangebrachte afsluiting van een coronairarterie valt in twee groepen uiteen. Door Salwan et al. (120) en Senyk et al. (132) werd het temperatuurverloop bestudeerd na een *kortdurende* afsluitingsperiode (minder dan 10 minuten). Volgens Salwan et al. (120) keerde de myocardtemperatuur in ca. 2 minuten terug tot de uitgangswaarde. Bij de experimenten van Senyk et al. (132) ontstond na beëindiging van de occlusieperiode niet alleen een stijging tot de uitgangswaarde, maar tevens in een aantal gevallen een "overshoot" van 0,5 tot 1,2° C, gevolgd door een terugkeer tot de oorspronkelijke waarde voor afsluiting in 8 tot 10 minuten. De hierbovengenoemde experimenten werden uitgevoerd bij open thorax. Door Jennings et al. (66) werd tijdens de bij gesloten thorax verrichte temperatuurmetingen een relatief *langdurige* afsluitingsperiode toegepast van ongeveer 40 minuten. Bij metingen in een gebied met een reversibele celbeschadiging keerde de temperatuur na deze afsluitingsperiode in 10 tot 20 minuten terug tot de uitgangswaarde, welke hierna gehandhaafd bleef. Daarentegen ontstond bij een irreversibele celbeschadiging na het opheffen van de afsluiting in 3 tot 5 minuten een stijging van de temperatuur van het ischemisch weefsel tot boven de uitgangswaarde, gevolgd door een langzame terugkeer tot de lagere temperatuur welke reeds gedurende de afsluitingsperiode werd bereikt.

De uiteenlopende methoden en resultaten waren aanleiding om de experimenten te herhalen. Speciaal metingen in de oppervlakkige laag van het myocard bij open thorax en met het varken als proefdier waren voor ons onderzoek van belang. De proeven waren dus klinisch niet direct relevant, maar bedoeld als uitgangspunt voor een nader onderzoek naar het gebruik van thermografie als meetmethode van temperatuurveranderingen in het myocard bij ischemische toestanden. De experimenten werden in twee series ingedeeld, waarbij in elke serie een afzonderlijke vraagstelling diende te worden beantwoord:

1. Welke invloed heeft een acute afsluiting van de RAD, die totaal en definitief is, op de temperatuur in het myocard achter deze afsluiting (serie 1)?
2. Hoe wordt deze veranderde temperatuur in het myocard bij totale afsluiting beïnvloed door reperfusie na opheffing van de afsluiting (serie 2)?

Omdat uit de experimenten van Jennings et al. (63, 66) bleek dat er bij ischemie na 20 minuten irreversibele veranderingen van een aantal myocardiocellen ontstonden, werden in serie 1 de temperatuurmetingen na het onderbinden van de RDA minimaal 30 minuten voortgezet.

In serie 2 werd een kortdurende afsluitingsperiode van slechts enkele minuten gehanteerd. Bij de keuze van de duur van de afsluiting werd gebruik gemaakt van het verloop van de temperatuurcurve in serie 1, waaruit geconcludeerd kon

worden dat een verandering van de myocardtemperatuur plaatsvond gedurende enkele minuten onmiddellijk na de afsluiting van de RDA (zie resultaten). Voor het bestuderen van de invloed van de reperfusie was het immers voldoende wanneer deze temperatuurverandering tengevolge van afsluiting eenmaal was bereikt. Een ander argument vormde het feit dat de kans op het ontstaan van een ventrikelfibrillatie, die bij het varken toch al in ruime mate aanwezig is (124), vermindert wordt door het verkorten van de duur van de afsluiting.

## 2. Methode.

De premedicatie bestond uit de toediening van azaperone\* 5 mg/kg intramusculair, gevolgd door metomidate\*\* 10 mg/kg intraperitoneaal 15 min. later. Na fixatie van het varken in rugligging op de operatietafel werden de ECG elektroden aan de extremiteiten bevestigd. Via een lengte-incisie in de hals werd na het verrichten van een tracheotomie een endotracheale tube ingebracht. Met de Harvard respirator werd beademd met een mengsel van O<sub>2</sub> en N<sub>2</sub> (1 : 2). De narcose werd onderhouden door continue toediening van metomidate (8 mg/kg/uur) en pavulon (0,1 mg/kg/uur) d.m.v. een Browns pompje via een dubbellumen catheter in de rechter vena jugularis. Via de arteria carotis werd een thermistor\*\*\* ingebracht voor meting van de bloedtemperatuur in de aorta (lichaamstemperatuur). Via de linker vena jugularis werd een infuus ingebracht voor toediening van fysiologisch zout (100 ml/uur) met een lidocaïne-oplossing (1%) in de dosering 1 mg/kg/uur gedurende het experiment. De arteriële druk werd gemeten via een dunwandige dacron-catheter (USCI 5440), ingebracht in de linker arteria femoralis. Na het inbrengen van de catheters werd heparine toegediend (2 mg/kg intraveneus).

Een mediane sternotomie werd gevolgd door het openen van het pericard in de lengterichting, waarna de randen van het pericard met enkele geknoopte linnen hechtingen aan de thoraxwand werden gefixeerd. Over de oppervlakte van atria en ventrikels werd 5 ml lidocaïne (1%) gespoten met het doel de prikkelbaarheid van het hart tijdens de hieronder beschreven handelingen te verminderen (23). De methode en de plaats van afsluiting van de RDA worden bij de series 1 en 2 afzonderlijk besproken.

De temperatuurmetingen in het myocard werden bij deze groepen experimenten verricht met speciaal voor dit doel ontwikkelde thermokoppels (139). Zoals in hoofdstuk IV uiteengezet is, zullen de resultaten van deze experimenten vergeleken worden met die van de thermografische metingen. Daar met thermografie alleen meting van oppervlaktetemperaturen mogelijk is, werden de thermokoppels zo oppervlakkig mogelijk ingebracht (1 tot 2 mm), teneinde enigszins een vergelijking van de series mogelijk te maken.

\* R 2028 - Janssen Pharmaceutica - Beerse.

\*\* R 7315 - Janssen Pharmaceutica - Beerse.

\*\*\* Yellow Spring 402.

In hoofdstuk II werd een overzicht gegeven van de factoren die de temperatuur op een bepaald punt van een lichaamsoppervlak bepalen, waarbij zowel de lichaams- en kamertemperatuur als de circulatie van belang zijn. Het was dus noodzakelijk ook deze waarden te meten tijdens het vastleggen van de myocardiële temperaturen.

Bij de uitvoering van de experimenten werd getracht de lichaamstemperatuur zo goed mogelijk constant te houden. Hiertoe werd gebruik gemaakt van een verwarmingsmatrasje, terwijl buik en extremiteiten van het proefdier werden afgedekt met dekens. Alvorens met de eigenlijke metingen te beginnen werd een periode van ca. 15 minuten in acht genomen om een stationaire toestand ("steady state") te bereiken, waarbij er een temperatuurevenwicht gevormd zou zijn tussen myocard en omgeving. Na het vrijprepareren van de RDA werd de operatielamp uitgeschakeld en weggedraaid. De experimenten werden uitgevoerd in een ruimte waarvan de temperatuur gedurende het experiment constant gehouden kon worden binnen  $\pm 1^\circ \text{C}$ , terwijl tijdens de metingen getracht werd eventuele veranderingen van de luchtstroming in het vertrek (bv. door openen van deuren) zoveel mogelijk te beperken.

#### *Registraties.*

Het ECG werd geregistreerd op een eenkanalige Hewlett Packard electrocardiograaf in de afleidingen I, II en III. De arteriële druk werd gemeten met een Statham (P23 Db) druktransducer en geregistreerd met behulp van een Brush 220-recorder. Het ECG en de arteriële druk waren tijdens de registraties zichtbaar op de 4-kanalige oscilloscoop (Philips ME-4).

De myocardiële temperaturen werden gemeten met de reeds genoemde, speciaal ontwikkelde thermokoppels (koper-constantaan), de lichaamstemperatuur met een thermistor (Yellow Spring 402) en de kamertemperatuur met een chromel-alumel thermokoppel (Philips Thermocoax TCA 15/10/2). Deze vier temperaturen werden geregistreerd met behulp van een door de afdeling Medische Natuurkunde ontwikkelde 4-kanalige compensatieschakeling, aangesloten op een 4-kanalenschrijver (Kipp BA5/BD5). De nauwkeurigheid waarmee de temperaturen op deze wijze konden worden geregistreerd bedroeg  $0,05^\circ \text{C}$ , met een tijdconstante van circa 3 seconden.

#### *Statistische bewerking.*

De waarden per serie experimenten worden weergegeven als gemiddelde waarden met de standaardafwijking hiervan (mean  $\pm$  standard error of the mean, aangeduid als  $\bar{X} \pm \text{SEM}$ ). Verschillende groepen werden vergeleken met de ongepaarde Student's t test, terwijl veranderingen binnen een groep als gevolg van interventie vergeleken werden met de gepaarde t test. Een waarde van  $P > 0,05$  werd als niet-significant beschouwd.

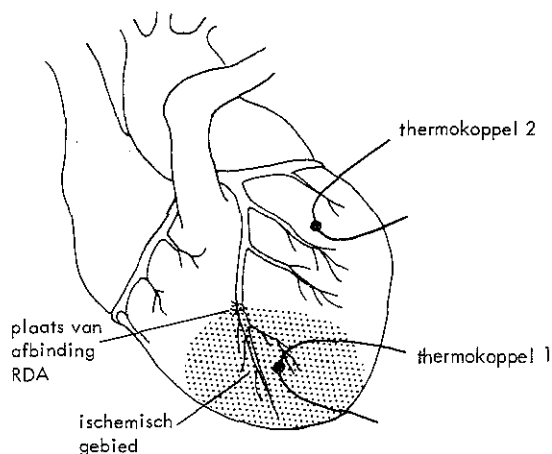


### 3. Experimenten.

#### 3.1. Temperatuurmetingen bij totale definitieve afsluiting (serie 1).

##### *Methode*

Ongeveer 2 cm distaal van de afsplitsing van de tweede R. diagonalis werd het epicard over de RDA over een lengte van ongeveer 1½ cm voorzichtig geïncideerd, en de arterie ter plaatse vrijgeprepareerd en geteugeld met een tweetal linnen hechtingen. Twee thermokoppels werden in het myocard aangebracht, respectievelijk ter plaatse van het te verwachten ischemisch gebied aan de apex van de linker ventrikel, en op een willekeurige plaats op de linker of rechter ventrikel zover mogelijk craniaal en/of lateraal van dit myocardgedeelte (figuur 8). De thermokoppels werden gefixeerd met enkele zijden hechtingen (5-0). De tijdens het experiment vereiste afsluiting van de RDA werd verkregen door het aanknopen van de tevoren aangebrachte linnen hechtingen.



Figuur 8. Schematische afbeelding van de opstelling.

De controleperiode vóór de afsluiting van de RDA duurde bij alle experimenten ca. 15 minuten. Getracht werd de experimenten minstens een half uur na het onderbinden te laten voortduren. Indien deze periode langer dan 45 minuten bedroeg, werden geen verdere metingen verricht en werd het experiment beëindigd door middel van een overdosering van KCl. Het ECG en de arteriële druk werden gedurende de bovengenoemde perioden elke drie minuten geregistreerd. De temperaturen in het myocard werden elke 15 seconden gemeten, terwijl de kamer- en lichaamstemperatuur elke minuut werden geregistreerd.

### *Postmortale bewerking.*

Onmiddellijk na de dood van het proefdier werd het hart verwijderd. Er werd een metalen ringetje gehecht op plaatsen waar tijdens het experiment de myocardiale temperatuurmetingen waren verricht. Na het doorknippen van de RDA tussen de twee linnen hechtingen werd de distale ligatuur verwijderd. Het distale gedeelte van de coronairarterie werd d.m.v. een dunne catheter (venoflex nr. 12) opgespoten met Oostindische inkt onder een druk ongeveer overeenkomend met de systolische arteriële druk tijdens het experiment. Vervolgens werd postmortale angiografie verricht via de ostia van de coronairarteriën. Met het doel de onderbindingsplaats van de RDA op de röntgen foto te kunnen localiseren werd de proximale ligatuur voor het begin van de angiografie vervangen door een metalen clip.

Door middel van postmortale angiografie kon onderzocht worden of de arterie onderbonden was. Na opspuiting van het distale gedeelte van de RDA met Oostindische inkt (36, 37) werd een zwarte verkleuring van het ischemisch gedeelte verkregen, waardoor de plaats van het thermokoppel in dit gebied beoordeeld kon worden.

### *Resultaten*

Bij 9 experimenten werd het volledige protocol afgewerkt. Hiervan overleden 4 proefdieren door spontane ventrikelfibrillatie 30 tot 35 minuten na het afbinden van de RDA. De overige 5 experimenten werden 45 minuten na het ligeren van de coronairarterie beëindigd.

### *Postmortale bewerking.*

Bij 8 experimenten ontstond bij het opspuiten van het distale gedeelte van de RDA met Oostindische inkt een zwartverkleuring van het myocard, ongeveer overeenkomend met de uitgebreidheid van het cyanotische myocardgedeelte achter de plaats van afbinding. Het metalen ringetje, dat de plaatsaanduiding vormde van de temperatuurmeting in het myocard achter de afsluiting, bevond zich binnen het zwartverkleurde gebied; na het verrichten van coronairangiografie bestond er bij deze experimenten een volledige afsluiting van de RDA ter plaatse van de aangebrachte clip.

Bij 1 experiment bleek de clip naast de RDA te zijn geplaatst, zodat er geen afsluiting van deze arterie had plaatsgevonden. Op grond van deze bevindingen is dit experiment bij de beoordeling van de resultaten niet verder in de serie opgenomen.

### *Circulatoire gegevens.*

In tabel II worden de gemiddelde waarden van hartfrequentie en arteriële druk in de periode voor en ca. 30 minuten na de afsluiting van de RDA samengevat.

Tabel II. Invloed van acute totale afsluiting van de RDA op hartfrequentie en arteriële druk ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ , n = 8, NS = niet significant).

	voor occlusie	na occlusie	
hartfrequentie (slagen/min)	115 $\pm$ 7	118 $\pm$ 10	NS
arteriële druk (mmHg)			
systolisch	99 $\pm$ 3	91 $\pm$ 3	P < 0,005
diastolisch	63 $\pm$ 4	57 $\pm$ 3	P < 0,02

De totale afsluiting van de RDA had geen invloed op de hartfrequentie. De systolische en diastolische arteriële druk gaven na afsluiting een lichte, maar significante daling te zien.

De waarden van de arteriële druk en hartfrequentie tijdens narcose bij geopende thorax komen overeen met die tijdens de experimenten van De Jong et al. (72).

### ECG.

Een ST depressie van 0,1 mV of meer werd als bewijzend voor het bestaan van ischemie beschouwd. In de periode voor afsluiting van de RDA was het ECG in alle gevallen normaal. Na afsluiting ontstond bij alle experimenten een duidelijke ischemie. De ST depressie manifesteerde zich bij 7 experimenten ca. 2-3 minuten na afsluiting van de RDA; in één geval werd pas na 11 minuten een aanwijzing voor het bestaan van ischemie gevonden.

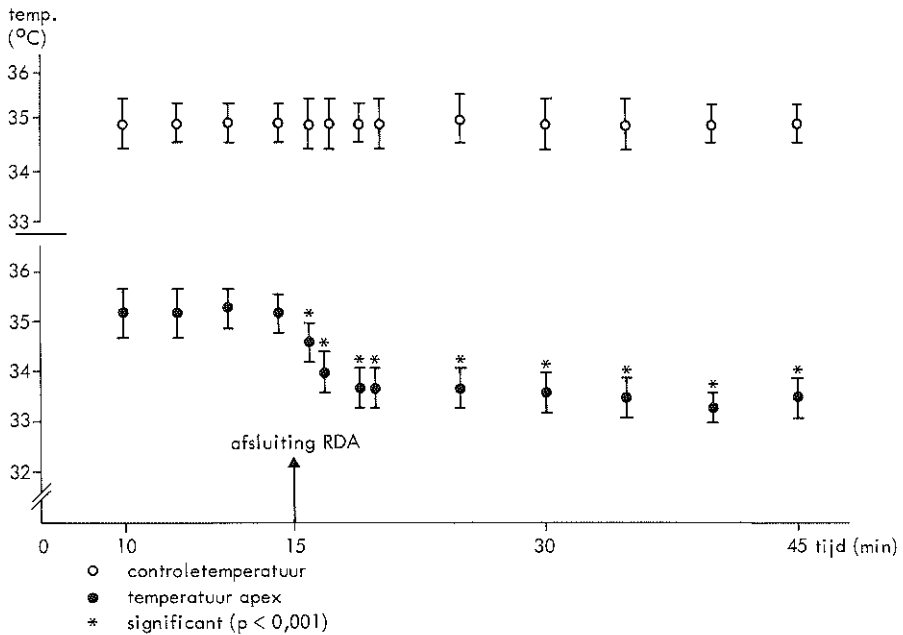
### Temperatuurmetingen.

De *lichaamstemperatuur* aan het begin van de metingen varieerde in de serie van 35,7 tot 38,6° C (37,1  $\pm$  0,3° C). Gedurende het experiment bleef deze temperatuur gelijk of vertoonde een zeer geleidelijke verandering van maximaal  $\pm$  0,4° C.

De gemiddelde *kamertemperatuur* tijdens het experiment varieerde in de groep tussen 19,3 en 22,5° C en bleef per experiment constant binnen maximaal  $\pm$  0,6° C.

Bij alle experimenten in deze serie ontstond een daling van de *myocardtemperatuur* in het gebied achter de afsluiting. Bij 7 van de 8 experimenten begon deze temperatuur direct na onderbinding van de RDA te dalen en bereikte een constante waarde na 2 tot 4 minuten. Gedurende de verdere duur van de metingen

bleef dit lagere temperatuurniveau onder de gegeven omstandigheden behouden. In 1 geval begon de temperatuurdaling pas ca. 10 minuten na afsluiting van de coronairarterie en werd in 2 minuten het lagere niveau bereikt; bij hetzelfde experiment werd na 11 minuten op het ECG een toestand van ischemie manifest. De myocardiale temperatuur buiten de invloedssfeer van het geligeerde deel van de RDA bleef na het afsluiten bij alle experimenten ongewijzigd. De resultaten van de metingen worden samengevat in figuur 9.



Figuur 9. Invloed van acute totale afsluiting van de RDA op de myocardtemperatuur ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ ,  $n = 8$ ).

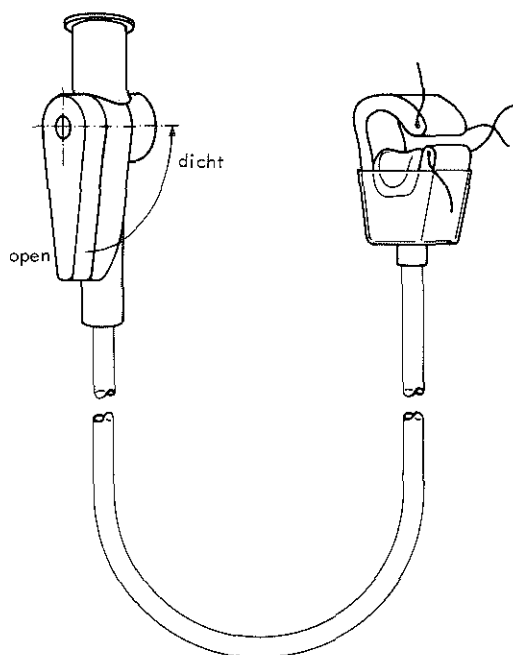
Zoals uit de figuur blijkt was de gemiddelde temperatuurdaling in het gebied achter de occlusie significant en bedroeg na 1 minuut  $0,6^\circ \text{C}$ , en na 3-4 minuten  $1,5^\circ \text{C}$ . De gemiddelde controletemperatuur werd door de afsluiting niet beïnvloed ( $P > 0,05$ ).

De duur van de experimenten, die eindigden door het ontstaan van een spontane ventrikelfibrillatie, varieerde van 30 tot 35 minuten na de afsluiting; in de overige gevallen bedroeg deze periode 45 minuten. Bij deze laatste groep bleken de gemiddelde myocardiale temperaturen gedurende het eerste half uur na ligeren niet significant te verschillen met die van de daaropvolgende periode van 15 minuten. De langere duur van de meetperiode had dus geen invloed op de grootte van de temperatuurdaling.

### 3.2. Temperatuurmeting bij kortdurende afsluiting en tijdens reperfusie (serie 2).

#### *Methode*

Bij de uitvoering van deze serie experimenten waren narcose, registratiemethode van de verschillende parameters, uitvoering van de thoracotomie en implantatie van de thermokoppels identiek aan de gevolgde procedure, zoals eerder in dit hoofdstuk werd beschreven. De verschillen met serie 1 bestonden uit de methode, plaats en duur van de afsluiting van de RDA, de frequentie van de registratie van ECG en arteriële druk, en de postmortale bewerking. Voor het verkrijgen van een gemakkelijk reversibele afsluiting van de RDA werd gebruik gemaakt van een opblaasbare occluder (figuur 10).



Figuur 10. Afbeelding van de occluder waarmee een reversibele afsluiting van een coronairarterie werd verkregen.

De occluder\* bestond uit een flexibele Teflon cuff met een binnendiameter van 3 mm. De cuff werd om de RDA gelegd en vervolgens gesloten met twee linnen hechtingen. Binnen deze cuff bevond zich een kleine opblaasbare ballon (silicone-rubber). Een afsluiting van de RDA kwam tot stand door vulling van deze ballon d.m.v. inspuiten van water in een silicone-rubberverbindingsslang (1,5 mm doorsnede, 90 cm lengte).

\* Rhodes Medical Instruments (VO-3) California.

Om technische redenen was het niet goed mogelijk de occluder op dezelfde plaats aan te leggen als bij serie 1, nl. distaal van de tweede diagonale tak van de RDA. In verband met de kleine septale zijtakjes en de afmeting van de occluder was het gevaar voor beschadiging van de arterie in dit gebied niet denkbeeldig. De afsluiting van de RDA in deze serie geschiedde daarom op een hoger niveau, juist voor of achter de afsplitsing van de eerste diagonale tak.

In de periode voorafgaand aan de afsluiting werden het ECG en de arteriële druk met dezelfde frequentie geregistreerd als bij serie 1. Vanaf het begin van de occlusie tot ongeveer 5 minuten na het opheffen hiervan vond elke minuut registratie van het ECG en de arteriële druk plaats. Gedurende het experiment werden de kamer- en lichaamstemperatuur elke minuut en de temperatuur in het myocard elke 15 seconden geregistreerd.

Bij de experimenten in serie 2 werd getracht een kortdurende afsluiting van de RDA te verkrijgen van 3 tot 4 minuten. Indien mogelijk werd de occlusie gedurende het experiment enige malen herhaald. De reperfusieperiode tussen de afsluiting duurde steeds ca. 15-20 minuten. Wanneer driemaal een afsluitingsperiode had plaatsgevonden, werd het experiment beëindigd. Daar er geen blijvende occlusie van de coronairarterie tot stand kwam, werd afgezien van het opspuiten van het distale gedeelte met Oostindische inkt en werd volstaan met het verrichten van postmortale angiografie.

### *Resultaten*

Van de 4 experimenten ontstond er in 2 gevallen een ventrikelfibrillatie ruim 15 minuten na opheffing van respectievelijk de eerste en de derde occlusie. De overige experimenten werden beëindigd na de derde afsluitingsperiode.

In tegenstelling tot serie 1 worden de resultaten in deze kleine groep vermeld per experiment. In tabel III wordt een overzicht gegeven van het aantal afsluitingsperiodes van de RDA en de duur hiervan.

Tabel III. Frequentie en duur van de afsluitingsperiodes van de RDA.

nummer experiment	aantal periodes van afsluiting	duur v.d. afsluiting (min)
1	1	4
2	3	3-3-4
3	3	3-3-4
4	3	3-3-4

### *Postmortale coronairangiografie.*

In alle gevallen was het coronairsysteem normaal; er bestonden geen afwijkingen van de RDA op de plaats waar de occluder was aangebracht.

### *Circulatoire gegevens.*

De uitgangswaarden van de systolische en diastolische arteriële druk waren bij alle experimenten steeds minimaal respectievelijk 95 en 62 mmHg; de hartfrequentie was steeds hoger dan 108 slagen per minuut. Tijdens de afsluitingsperiodes vertoonden de systolische en diastolische arteriële druk een geringe daling ( $\leq 8$  mmHg), terwijl er een lichte stijging van de hartfrequentie ontstond ( $\leq 4$  slagen/min).

### *ECG.*

Bij 3 experimenten ontstond er tijdens elke afsluitingsperiode in 2 tot 3 minuten een ST daling, terwijl bij reperfusie het ECG steeds in 2 tot 5 minuten weer normaal werd. Experiment 2 vormde in deze serie een uitzondering; de aanduiding van ischemie bleef gedurende het verdere verloop van de proef onveranderd bestaan.

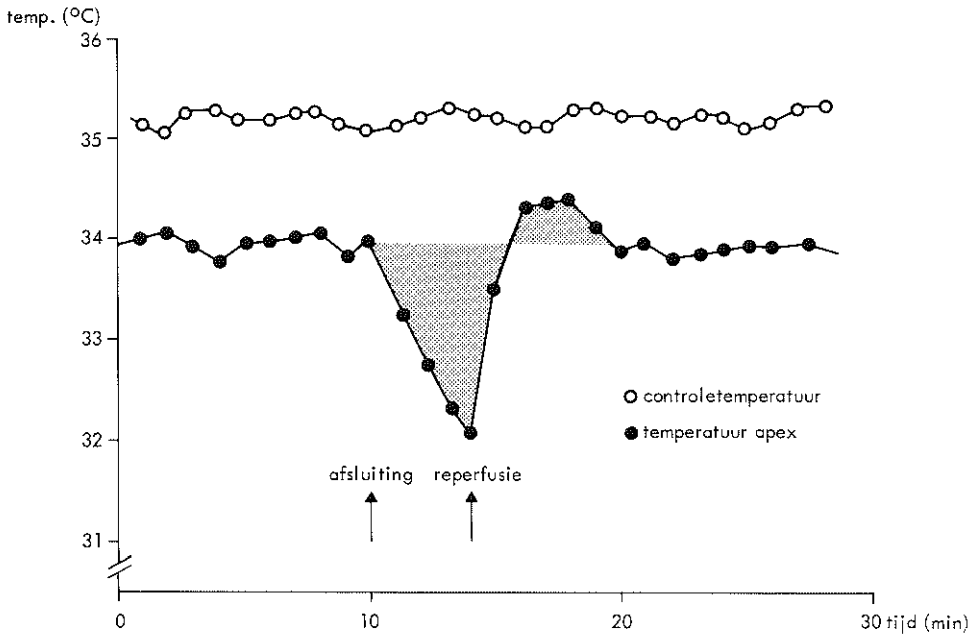
### *Temperatuurmetingen.*

De *lichaamstemperatuur* aan het begin van het experiment varieerde in deze serie van 36,2 tot 36,5° C. Tijdens het experiment ontstond een zeer geleidelijke daling van maximaal 0,4° C.

De gemiddelde *kamertemperatuur* tijdens het experiment liep in de groep uiteen van 21,3 tot 22,7° C en bleef per experiment constant binnen maximaal  $\pm 0,6^\circ$  C.

Bij alle experimenten vertoonde de *myocardtemperatuur* na afsluiting een daling in het ischemisch gebied zoals beschreven in serie 1. Na het opheffen van de afsluiting werd niet alleen in maximaal 2 minuten de oorspronkelijke uitgangswaarde weer bereikt, maar ontstond bij een aantal experimenten een duidelijke stijging tot boven dit niveau ("overshoot"), gevolgd door een terugkeer van de temperatuur tot de gemiddelde uitgangswaarde. De temperatuur in het myocard buiten de invloedssfeer van het afgesloten gedeelte van de RDA werd door de afsluiting en de reperfusie niet beïnvloed.

In figuur 11 wordt het myocardiële temperatuurverloop tijdens en na een kortdurende afsluiting bij een representatief experiment grafisch weergegeven.



Figuur 11. Verloop van de myocardtemperatuur bij een kortdurende afsluiting van de RDA en tijdens reperfusie bij een experiment in serie 2.

De resultaten van de temperatuurmetingen per experiment worden vermeld in tabel IV.

Bij alle experimenten ontstond aan de apex na occlusie een temperatuurdaling, uiteenlopend van 1,8 tot 3,2° C. Uit de tabel blijkt dat de grootte van de overshoot varieerde van 0,1 tot 0,7° C. Aan deze waarden kon bij experiment 2 geen betekenis worden toegekend. Daarentegen was de overshoot tijdens alle perioden van reperfusie bij de overige experimenten steeds groter dan 2 maal de standaarddeviatie van de gemiddelde myocardtemperatuur voor de afsluiting. Na elke stijging daalde de temperatuur in 3 tot 4 minuten weer tot de uitgangswaarde. De myocardiale temperatuur buiten de invloedssfeer van het afgesloten deel van de RDA bleef tijdens de perioden van occlusie en reperfusie bij alle experimenten ongewijzigd.

#### 4. Discussie.

Met het oog op het vraagstuk van de verandering van de temperatuur in de oppervlakkige laag van het myocard bij acute afsluiting van de RDA en tijdens reperfusie werden twee series experimenten uitgevoerd.

Bij alle experimenten in *serie 1* ontstond na afsluiting van de RDA een temperatuurdaling in het ischemisch gebied, die direct na onderbinding begon en na 2-4



Tabel IV. Temperatuurveranderingen bij kortdurende totale afsluiting van de RDA en tijdens reperfusie ( $\bar{X} \pm SD$ ).

no. exp.	duur van de afsluiting	Tc	T1	T2	daling na afsluiting	overshoot
	(min)	(° C)				
1	4	35,2 ± 0,07	33,9 ± 0,10	33,9 ± 0,07	1,8	0,4 *
2	3	34,2 ± 0,11	35,6 ± 0,08	35,5 ± 0,14	3,0	0,1
	3		35,5 ± 0,14	35,4 ± 0,11	3,2	0,2
	4		35,4 ± 0,07	35,3 ± 0,12	2,7	0,1
3	3	34,2 ± 0,09	34,7 ± 0,05	34,7 ± 0,07	2,8	0,4 *
	3		34,7 ± 0,07	34,7 ± 0,05	2,7	0,4 *
	4		34,7 ± 0,05	34,7 ± 0,08	3,2	0,4 *
4	3	33,8 ± 0,12	34,3 ± 0,08	34,3 ± 0,05	1,9	0,7 *
	3		34,3 ± 0,05	34,3 ± 0,05	1,8	0,7 *
	4		34,3 ± 0,05	34,5 ± 0,11	2,1	0,6 *

Tc = myocardtemperatuur tijdens experiment buiten de invloedssfeer van het afgesloten gedeelte van de RDA.

T1 = myocardtemperatuur aan de apex voor afsluiting van de RDA.

T2 = myocardtemperatuur aan de apex na opheffen van de arteriële afsluiting en na normalisatie van de overshoot.

\* = temperatuurverandering groter dan 2 x standaarddeviatie van de gemiddelde myocardtemperatuur voor afsluiting.

minuten een constante waarde bereikte. Deze bevindingen vertonen grote overeenkomst met die van Jennings et al. (66). De verschillen met de resultaten van Reynolds et al. (116) en Senyk et al. (132) berusten mogelijk op minder frequente temperatuurmetingen dan bij onze experimenten of op een verschillende plaatsing van de thermistors in het ischemisch gebied, terwijl de keuze van het proefdier eveneens van belang zou kunnen zijn.

De door Sayen et al. (123) en Jennings et al. (63, 66, 136) beschreven lichte temperatuurstijging binnen 30 tot 60 seconden na onderbinding van een coronairarterie werd in onze experimenten niet waargenomen. Het ontstaan van deze stijging zou volgens Jennings verklaard kunnen worden uit een toenemende warmteproductie door ontkoppeling van de oxydatieve fosforylering na afsluiting van de coronaircirculatie, of door het onderbreken van de coronaire bloedvoor-

ziening als koelvloeistof, terwijl het metabolisme nog blijft bestaan (zie hoofdstuk IV). In tegenstelling tot de experimenten van Sayen et al. (123) en Jennings et al. (63) werden onze experimenten verricht bij open thorax. Uit metingen door Sayen et al. (123) bleek dat onder normale omstandigheden de myocardtemperatuur bij gesloten thorax steeds 1-2° C hoger is dan de bloedtemperatuur in de linker ventrikel. Bij open thorax is de gemeten myocardtemperatuur echter 1-2° C lager dan de bloedtemperatuur. Deze uitgangssituatie bestond bij alle experimenten in onze serie. Het achterwege blijven van de temperatuurstijging onmiddellijk na onderbinding bij onze experimenten zou verklaard kunnen worden uit het feit dat de coronaircirculatie onder deze omstandigheden niet als koelmechanisme kan fungeren, en de warmte van het hartoppervlak voor een gedeelte aan de koelere omgeving kan worden afgestaan.

Tijdens onze experimenten bleef de bloedtemperatuur onveranderd of vertoonde een zeer geleidelijk verlopende lichte daling, terwijl de gemeten myocardtemperaturen – met uitzondering van de daling in het ischemisch gebied – evenmin aan duidelijke schommelingen onderhevig waren. Naast de initiële daling van de myocardtemperatuur na onderbinding bestond er tijdens de experimenten van Jennings et al. (66, 136) intermitterend een daling van zowel de bloed- als de myocardtemperatuur (soms meer dan 2° C), waarbij het verschil tussen de temperatuur van een bepaald gedeelte van het myocard en het linker ventrikelbloed echter constant bleef. Deze veranderingen vonden steeds plaats vrijwel onmiddellijk na de toediening van een dosis pentobarbital, waarmee de narcose werd onderhouden. De reden voor de daling houdt mogelijk verband met de invloed van pentobarbital op de celstofwisseling (27, 28, 136), of met het effect van deze stof op de hartfrequentie, arteriële druk en cardiac output (12). Het verschil met de bevindingen van Jennings kan berusten op het gebruik van andere narcotica en een continue toediening hiervan tijdens onze experimenten d.m.v. een pompje. Met de narcotica metomidate (147, 148) en pavulon (42, 75, 88) wordt vrijwel geen invloed uitgeoefend op de bovengenoemde circulatoire parameters en kan een stabiele cardiovasculaire toestand verkregen worden.

De grootte van de temperatuurdaling na onderbinding van de RDA liep bij onze experimenten uiteen van 0,8 tot 2,9° C. Als mogelijke oorzaken kunnen stolselvorming op de plaats van de thermokoppel en plaatselijke verschillen van de metabole activiteit en/of circulatie in het myocard (4, 20, 40) genoemd worden. De grootte van de temperatuurdaling in een ischemisch gebied zou tevens kunnen samenhangen met de mate waarin na afsluiting van de coronairarterie nog een collaterale circulatie aanwezig is op het punt waar de thermokoppel in het myocard gefixeerd is (136). Bij de hond blijft er in het ischemisch myocard via de collateralen nog een circulatie bestaan van ca. 10% (125). Volgens Most et al. (97) is er echter bij het varken direct na totale afsluiting in het geheel geen circulatie aantoonbaar, zodat de grootte van de daling onder deze omstandigheden bij onze experimenten hierdoor niet beïnvloed lijkt te worden.

Met betrekking tot het tijdstip waarop de temperatuurdaling in het myocard achter de afsluiting plaatsvond, was er 1 experiment in serie 1 afwijkend. In dit geval begon de temperatuur pas ongeveer 10 minuten na het ligeren te dalen. Na het opspuiten van het distale gedeelte van de coronairarterie met Oostindische inkt bleek dat de thermokoppel zich in het perifere gedeelte van het zwartverkleurde gebied heeft bevonden. Het angiografisch onderzoek toonde een afgebonden RDA voorbij de tweede R. diagonalis. Het gebied aan de apex werd echter tevens gevoed door een uitloper van de tweede diagonale tak van de RDA en een takje van de ramus descendens posterior van de rechter coronairarterie. Door deze vaatvoorziening zouden de temperatuurdaling en de ST verandering op het ECG als uitingvormen van ischemie mogelijk pas na enige tijd manifest kunnen worden.

De temperatuurveranderingen tijdens reperfusie in *serie 2* tonen duidelijke overeenkomst met de resultaten van Senyk et al. (132), waarbij de perioden van afsluiting kort waren en de metingen plaatsvonden bij open thorax. Het is niet bekend of er bij de experimenten van Salwan et al. (120) een "overshoot" ontstond.

De resultaten van door Jennings et al. (66) uitgevoerde temperatuurmetingen bij reversibele celbeschadiging zijn echter in tegenspraak met onze bevindingen. Het ontbreken van de "overshoot" zou mogelijk verklaard kunnen worden door het feit dat de experimenten van Jennings plaatsvonden bij gesloten thorax. Onder deze omstandigheden zou immers de bloedtemperatuur ca. 2° C lager zijn dan de myocardtemperatuur (123); na onderbinding van een coronairarterie zou de myocardtemperatuur dalen tot ongeveer het niveau van het arteriële bloed. Een herstel van de coronaircirculatie zou hierbij wel een reactieve hyperemie kunnen vertonen, die echter niet als een passagère overshoot van de myocardtemperatuur tot uiting komt wanneer deze stijging minder is dan het temperatuurverschil tussen bloed en myocard. De langzame terugkeer van de temperatuur tot de uitgangswaarde na opheffen van de afsluiting zou kunnen samenhangen met een herstel van het metabolisme na de langdurige occlusieperiode van 40 minuten.

De opvattingen over de reproduceerbaarheid van een myocardischemie tijdens eenzelfde experiment zijn controversieel. Volgens Maroko et al. (91) zijn de ischemische afwijkingen op het ECG tijdens een hernieuwde afsluiting van een coronairarterie steeds precies dezelfde, terwijl deze afwijkingen tijdens de reperfusieperioden geheel verdwijnen. Door Verdouw et al. (147) wordt de lactaatproductie als parameter voor het ontstaan van ischemie gehanteerd. Daar deze lactaatproductie tijdens de tweede ischemische periode duidelijk minder is, zou de afsluiting juist niet volledig reproduceerbaar zijn. Het feit dat bij 1 experiment in onze groep de ischemische veranderingen op het ECG na de eerste afsluiting bleven bestaan wijst mogelijk in deze richting.

Het temperatuurpatroon lijkt suggestief voor een belangrijke rol van de coronaircirculatie bij de regeling van de myocardtemperatuur. Op grond van deze experimenten kan geen uitspraak worden gedaan over de relatieve bijdragen van het metabolisme respectievelijk de coronaircirculatie tot de vorming van de myocardtemperatuur. Door het geringe aantal experimenten is evenmin getracht een conclusie te trekken over een mogelijke relatie tussen de duur van de afsluiting en de grootte van de "reactieve hyperthermie".

Met betrekking tot de vraagstellingen kan *geconcludeerd* worden dat een totale afsluiting van de RDA een temperatuurdaling in het ischemisch gebied achter deze afsluiting veroorzaakt; de temperatuurdaling is na het opheffen van een kortdurende afsluiting reversibel, waarbij een "overshoot" van de temperatuur kan ontstaan.

In beide groepen experimenten ontstaan meetbare temperatuurveranderingen, die kunnen dienen als basis voor een verder onderzoek naar de temperatuurveranderingen in het myocard met behulp van thermografie bij toestanden van ischemie.

## HOOFDSTUK VI

### Temperatuurmeting in het myocard d.m.v. thermokoppels bij partiële afsluiting van de RDA.

#### 1. Inleiding.

In dit hoofdstuk werden mogelijke temperatuurveranderingen bij ischemie van het myocard onderzocht tengevolge van een partiële afsluiting van de RDA. Om een zo goed mogelijke vergelijking te verkrijgen met de klinische situatie werd bij de opzet van de experimenten uitgegaan van de gedachte dat een patiënt met een partiële afsluiting van een coronairarterie in rust geen verschijnselen van ischemie behoeft te vertonen, maar juist bij inspanning angineuze klachten krijgt. Overeenkomstig het zojuist beschreven klinisch beeld diende de relatie tussen temperatuur en ischemie zowel in rust als tijdens inspanning nader te worden onderzocht.

Allereerst werd aandacht besteed aan een mogelijke relatie tussen de mate van afsluiting van de RDA en de myocardtemperatuur in het betreffende gebied. Het was van belang te weten of er in rust bij de mate van afsluiting, waarbij volgens de literatuur biochemische en electrocardiografische verschijnselen van ischemie bestaan, ook een veranderde temperatuur te meten is. Vervolgens werd nagegaan of het misschien mogelijk zou zijn in rust een zodanige partiële afsluiting van de RDA te verkrijgen, dat nog juist geen temperatuurverandering en electrocardiografische tekenen van ischemie aantoonbaar zijn; door onder deze omstandigheden door middel van een pacemaker de hartfrequentie te verhogen, zou wellicht een bepaalde mate van ischemie geprovoceerd kunnen worden, die zich weer zou kunnen manifesteren als een temperatuurverandering in het myocardgedeelte achter de stenose.

Als methode om een inspanningseffect te bereiken, werd de atrial pacing stress test (APST) gebruikt. Met deze methode kan door verhoging van de hartfrequentie de zuurstofconsumptie van het myocard vergroot worden (43), hetgeen bij een beperkte zuurstofaanvoer ten gevolge van een verminderde coronaircirculatie een myocardischemie tot gevolg kan hebben. Het leek aannemelijk te veronderstellen dat een verhoging van de hartfrequentie naast het induceren van een myocardischemie in het gebied achter de stenose ook het myocard buiten dit gebied zou kunnen beïnvloeden. Volgens Maxwell et al. (92), Laurent (79) en Afonso et al. (5) wordt immers bij frequentieverhoging de energie inadequaet omgezet in

nuttige arbeid en komt als warmte vrij. Daarom werd in een aparte serie experimenten de invloed van pacing op het normale myocard onderzocht.

Uit experimenten van De Jong et al. (72) bleek dat bij een vermindering van de coronairdoorstroming in rust tot 26% bij het varken een duidelijke myocardischemie bestond, gebaseerd op de aanwezigheid van lactaat en inosine in het veneuze coronairbloed. Volgens Waters et al. (152) zou er eveneens in rust bij een graduele afsluiting van een coronairarterie bij een coronairflow van 48% een beginnende lactaatproduktie ontstaan als eerste teken van ischemie, terwijl er vaak op het ECG nog geen ischemische verschijnselen aantoonbaar waren. Deze experimenten zijn door Verdouw et al. (147) bevestigd bij een coronairflow van ongeveer 40%.

Op grond van deze literatuurgegevens leek het waarschijnlijk dat er in rust bij graduele afsluiting van een coronairarterie bij ca. 50% coronairflow een "omslaggebied" bestaat waarin zich een beginnende ischemie ontwikkelt, die zich bij verdere afsluiting duidelijker manifesteert. Volgens de hierboven geschetste gedachtengang werd een onderzoek verricht naar de myocardtemperatuur bij progressieve afsluiting van de RDA met een vermindering van de gemiddelde flow tot respectievelijk ca. 75%, 50% en 25%.

De experimenten van Gould et al. (46) bij honden geven een samenhang tussen kunstmatige diameterobstructie van de R. circumflexus en de resulterende gemiddelde flow. Hieruit blijkt dat vanaf een obstructie van 80% een goed waarneembare flowvermindering wordt veroorzaakt in rust. Hierom werd de afname in flow in de navolgende series experimenten direct gemeten.

De controle van de coronairflow in de RDA vond plaats met behulp van een electromagnetische flowmeter. Voor het verkrijgen en het instandhouden van een bepaalde mate van partiële afsluiting leek de in hoofdstuk V (serie 2) toegepaste balloncuff minder geschikt. Daarom werd bij de experimenten in dit hoofdstuk de voorkeur gegeven aan een J-vormige schroefklem, die om de RDA geplaatst kon worden. De mate van partiële afsluiting werd verkregen volgens de techniek van Malindzak et al. (89) op geleide van de gemiddelde flow. Details over de afsluiting worden later besproken.

In een aparte groep experimenten werd de theoretische vraag onderzocht of alleen het aanleggen van flowprobe en schroefklem om de RDA de myocardtemperatuur in het apicale gebied zou kunnen beïnvloeden.

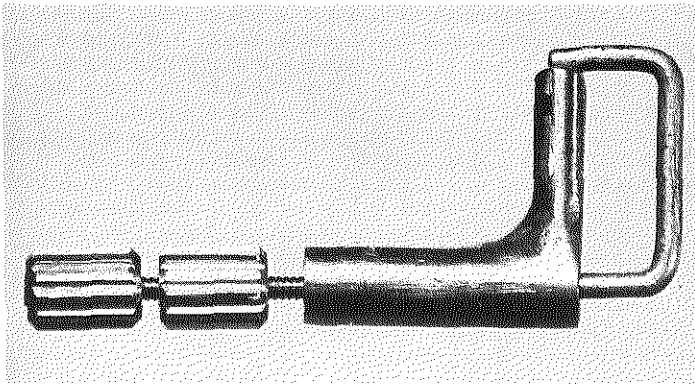
De experimenten werden in groepen ingedeeld, overeenkomstig de volgende vraagstellingen:

1. Heeft het aanleggen van flowprobe en schroefklem om de RDA invloed op de myocardtemperatuur in het apicale gebied (serie 3)?
2. Bestaat er een relatie tussen de mate van afsluiting van de RDA en de myocardtemperatuur in het gebied achter deze afsluiting (serie 4)?

3. Wat is de invloed van pacing op de temperatuur in het normale myocard zonder afsluiting van een coronairarterie (serie 5)?
4. Welke temperatuurveranderingen ontstaan in het myocard door pacing bij een partiële afsluiting van de RDA, waarbij op grond van de resultaten van serie 4 in rust nog juist geen temperatuurveranderingen plaatsvinden (serie 6)?

## 2. Methode.

Een aantal details van de methode werd reeds beschreven in hoofdstuk V.

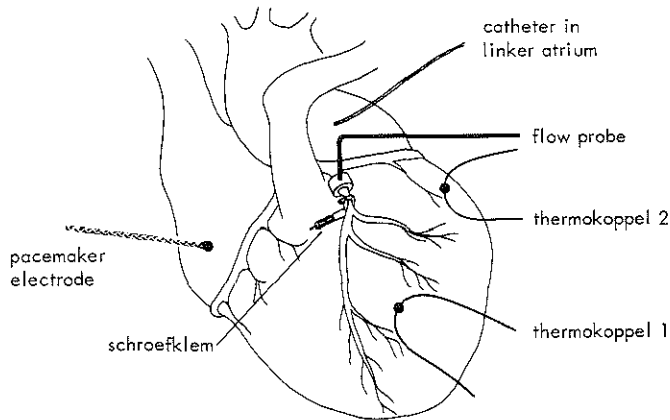


Figuur 12. Schroefklem waarmee een partiële afsluiting van de RDA verkregen kan worden.

Na het vrijprepareren van het proximale gedeelte van de RDA vanaf de oorsprong tot aan de eerste zijtak werd op deze plaats een electromagnetische flowprobe (Transflow 800) met een interne diameter van 2,0 of 2,5 mm aangebracht. Onmiddellijk distaal van de flowprobe, eveneens voor de eerste zijtak van de RDA, werd een kleine J-vormige schroefklem om de arterie geplaatst, waarmee de gewenste vermindering van de coronairflow tot stand gebracht kon worden (figuur 12). Bij het aanleggen van de schroefklem werd er nauwkeurig op toegezien dat zich geen zijtakken van de RDA bevonden tussen de flowprobe en de schroefklem. Voor elk experiment werd een 0-flow signaal bepaald door een kortdurende afsluiting van de arterie met een tweetal pincetten juist proximaal en distaal van de flowprobe.

Na fixatie van een pacemaker-electrode op het rechter hartoor werd via het linker hartoor een dunne catheter in het linker atrium gebracht voor registratie van de linker atriumdruk als parameter van de functie van de linker ventrikel. Zowel de pacemaker-electrode als de catheter werden gefixeerd met een geknoopte zijden hechting.

Evenals bij de series experimenten in hoofdstuk V werden twee thermokoppels zo oppervlakkig mogelijk in het myocard gehecht ter plaatse van het te verwachten ischemisch gebied aan de apex van de linker ventrikel en op een willekeurige plaats op de linker of rechter ventrikel buiten de invloedssfeer van het afgesloten gedeelte van de RDA (figuur 13). De lichaamstemperatuur werd gemeten door middel van een thermistor in het rectum (Yellow Spring 402).



Figuur 13. Schematische afbeelding van de opstelling.

De systolische en diastolische arteriële druk, de afleidingen I, II en III van het ECG, de gemiddelde RDA coronairflow en de gemiddelde linker atriumdruk werden bij deze series experimenten geregistreerd op een Siemens Oscillomink E-12 recorder met een frequency response van 0-1,2 Hz. De registratie van de temperaturen in het myocard, alsmede de bloed- en kamertemperatuur werd beschreven in hoofdstuk V. Tijdens het experiment werden de temperaturen in het myocard elke 15 seconden gemeten en de kamer- en lichaamstemperatuur elke minuut geregistreerd.

De mate van afsluiting van de RDA, de verhoging van de hartfrequentie en de momenten waarop registratie plaatsvond van ECG, arteriële druk, linker atriumdruk en coronairflow na het bereiken van een stationaire toestand van de diverse temperaturen, worden bij de bespreking van de series experimenten vermeld. Aan het einde van het experiment werden flowprobe en schroefklem verwijderd en vervolgens postmortale angiografie verricht.

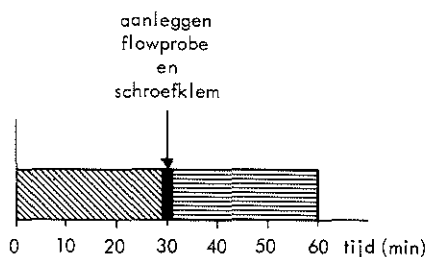


### 3. Experimenten.

#### 3.1. Invloed van het aanbrengen van flowprobe en schroefklem op de myocardtemperatuur (serie 3).

##### *Methode*

Na het bereiken van stabiele temperatuurwaarden werden gedurende een contro-leperiode van 30 minuten arteriële druk, ECG en linker atriumdruk elke 3 minuten geregistreerd. Het protocol wordt schematisch weergegeven in figuur 14.



Figuur 14. Schematische afbeelding van het protocol van serie 3.

Het aanleggen van de flowprobe en de schroefklem werd gevolgd door een periode van een half uur, waarin arteriële druk, ECG, linker atriumdruk en coronair-flow eveneens elke 3 minuten geregistreerd werden. Tijdens het aanbrengen van de schroefklem werd zorgvuldig vermeden om een verminderde doorstroming van de RDA te veroorzaken. Wanneer in de tweede periode gedurende 30 minuten metingen waren verricht, werd het experiment beëindigd.

##### *Resultaten*

Bij drie experimenten werd het volledige protocol afgewerkt.

##### *Postmortale coronairangiografie.*

In alle gevallen bestond er een normale anatomie van het coronairsysteem.

##### *Circulatoire gegevens.*

In tabel V worden per experiment de gemiddelde waarden van arteriële druk, hartfrequentie en linker atriumdruk voor en na het aanleggen van de flowprobe en de schroefklem weergegeven. De gemiddelde RDA flow werd alleen gedurende de tweede controleperiode gemeten. Bij experiment 3 ontbreekt de waarde

van de linker atriumdruk doordat de catheter waarmee de metingen werden verricht tijdens het experiment verstopt raakte.

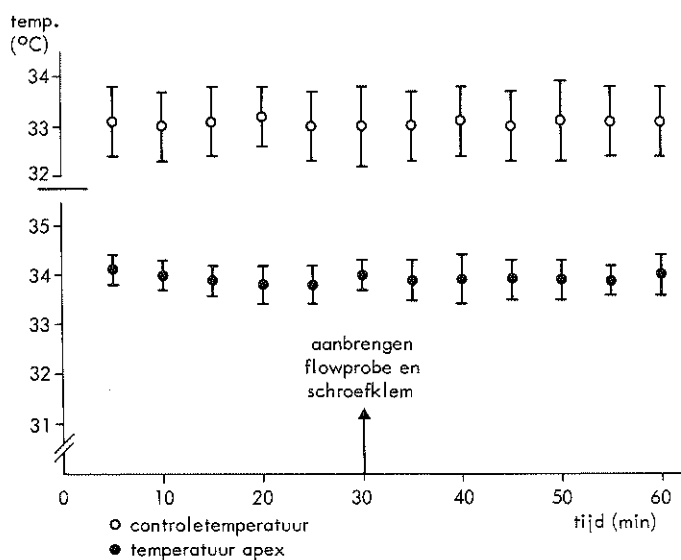
Tabel V. Invloed van het aanleggen van flowprobe en schroefklem om de RDA op arteriële druk, hartfrequentie en linker atriumdruk.

nummer exp.	arteriële druk (syst. – diast.) (mmHg)		hartfreq. (slagen/min)		gem. linker atrium druk (mmHg)		gem. RDA flow (ml/min)	
	voor	na	voor	na	voor	na	voor	na
1	96/59	99/64	104	108	8,6	8,5		57
2	114/84	116/82	109	109	6,7	6,8		39
3	103/63	101/63	79	82				30

Uit de gegevens in tabel V blijkt, dat er door het aanbrengen van de flowprobe en de schroefklem geen hemodynamische veranderingen ontstonden.

### ECG.

In alle gevallen was het ECG normaal en bleef onveranderd gedurende het experiment.



Figuur 15. Invloed van het aanbrengen van flowprobe en schroefklem op de myocardtemperatuur ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ ,  $n=3$ ).

### *Temperatuurmetingen.*

De *lichaamstemperatuur* aan het begin van de metingen varieerde in de serie tussen 35,5 en 37,2° C. Gedurende het experiment bleef de temperatuur gelijk of vertoonde een zeer geleidelijke daling van maximaal 0,4° C.

De gemiddelde *kamertemperatuur* tijdens het experiment varieerde in deze groep van 19,1 tot 21,0° C en bleef per experiment constant binnen maximaal  $\pm 0,5^{\circ}$  C.

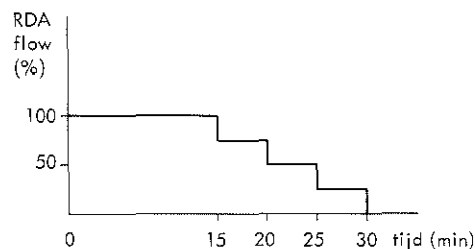
De resultaten van de metingen van de *myocardtemperatuur* worden weergegeven in figuur 15.

Uit de figuur blijkt dat de myocardtemperatuur door het aanbrengen van de flowprobe en de schroefklem niet beïnvloed werd.

### *3.2. Invloed van de mate van afsluiting van de RDA op de myocardtemperatuur (serie 4).*

#### *Methode*

Gedurende een controleperiode van 15 minuten werden elke 3 minuten registraties verricht van arteriële druk, ECG, linker atriumdruk en RDA flow. Door zeer langzaam en geleidelijk aandraaien van de schroefklem werd in opeenvolgende perioden van 5 minuten een partiële afsluiting van de RDA verkregen met een vermindering van de gemiddelde flow tot respectievelijk 75% , 50% en 25% van de uitgangswaarde (figuur 16).



Figuur 16. Schematische afbeelding van het protocol van serie 4.

Tijdens de opeenvolgende perioden van afsluiting werden ECG, arteriële druk, linker atriumdruk en RDA flow telkens op de 2e en 5e minuut geregistreerd. Voor het verkrijgen van een nauwkeurige beoordeling van de mate van obstructie werd na het aandraaien van de schroefklem met de beoordeling van de gemiddelde RDA flow ongeveer 1 minuut gewacht, teneinde de flow gelegenheid te geven zich te stabiliseren.

## Resultaten

Van de 6 experimenten overleed 1 proefdier door spontane ventrikelfibrillatie 4 minuten na het bereiken van een flowvermindering tot ca. 25%, terwijl in de overige 5 gevallen het experiment na afwerking van het volledige protocol beëindigd werd.

### *Postmortale coronairangiografie.*

Bij alle experimenten bestond een normaal coronairsysteem.

### *Circulatorie gegevens.*

De gemiddelde waarden van hartfrequentie, arteriële druk, linker atriumdruk en coronairflow tijdens de verschillende stadia van afsluiting van de RDA worden weergegeven in tabel VI.

Tabel VI. Hemodynamisch effect van een progressieve afsluiting van de RDA ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ , n=6).

	controle	resterende flow		
		ca. 75%	ca. 50%	ca. 25%
hartfrequentie (slagen/min)	105 $\pm$ 12	104 $\pm$ 11	103 $\pm$ 10	104 $\pm$ 10
arteriële druk (mm Hg)				
systolisch	104 $\pm$ 3	104 $\pm$ 3	103 $\pm$ 2	99 $\pm$ 2
diastolisch	71 $\pm$ 3	73 $\pm$ 3	72 $\pm$ 2	69 $\pm$ 2 +
gem. linker atrium- druk (mm Hg)	8,2 $\pm$ 1,4	8,2 $\pm$ 1,4	7,3 $\pm$ 1,2	9,8 $\pm$ 0,7*
gem. RDA flow (ml/mm)	44 $\pm$ 3	33 $\pm$ 2	21 $\pm$ 3	8,5 $\pm$ 1,5

+ P < 0,05 vs 50%

\* P < 0,05 vs 50%

Bij vermindering van de RDA flow tot 75% en 50% ontstond geen verandering van arteriële druk, hartfrequentie en linker atriumdruk. Een verdere vermindering tot 25% had een significante stijging van de linker atriumdruk en een geringe daling van de arteriële druk tot gevolg.

## ECG.

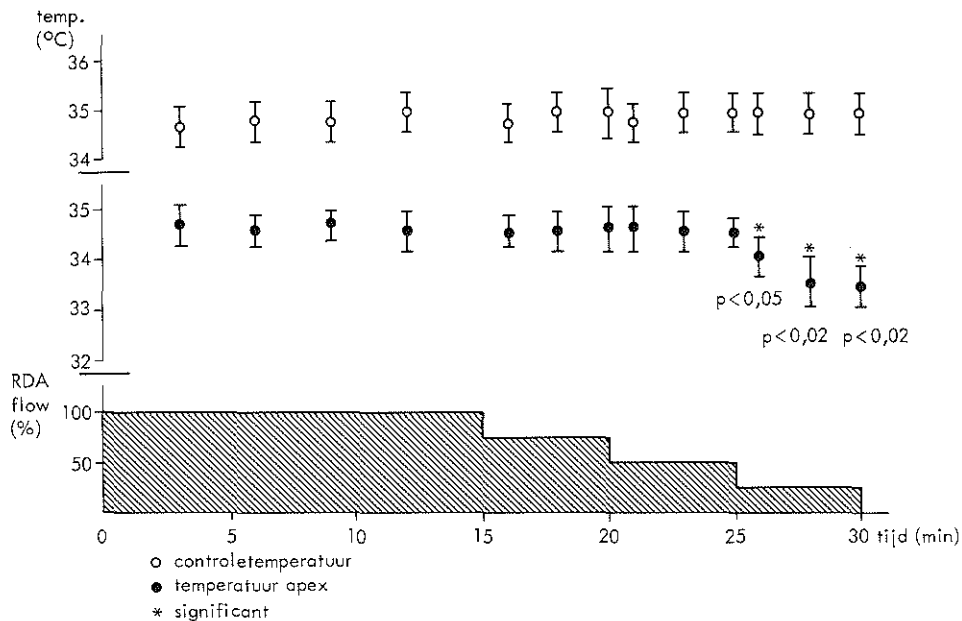
Bij ca. 75% RDA flow was het ECG in alle gevallen normaal. Wanneer de flow verminderd werd tot ca. 50% was er slechts bij 1 experiment een lichte ischemie aantoonbaar, terwijl in de overige gevallen het ECG normaal bleef. Bij ca. 25% flow bestond er bij alle experimenten een duidelijke myocardischemie.

## Temperatuurmetingen.

De *lichaamstemperatuur* aan het begin van de metingen varieerde in de serie tussen 36,3 en 37,7° C ( $37,2 \pm 0,2^\circ \text{C}$ ). Gedurende het verloop van het experiment bleef de temperatuur gelijk of vertoonde een zeer geleidelijke verandering van max.  $\pm 0,2^\circ \text{C}$ .

De gemiddelde *kamertemperatuur* tijdens het experiment liep in de groep uiteen van 22,9 tot 24,4° C. en bleef per experiment constant binnen maximaal  $\pm 0,5^\circ \text{C}$ .

De resultaten van de metingen van de *myocardtemperatuur* worden weergegeven in figuur 17.



Figuur 17. Effect van een graduele afsluiting van de RDA op de myocardtemperatuur ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ ,  $n=6$ ).

Een reductie van de RDA flow tot 75% en 50% veroorzaakte geen significante verandering van de myocardtemperatuur achter de stenose t.o.v. de temperatuur in dit gebied voor het moment van de partiële afsluiting. Een verdere

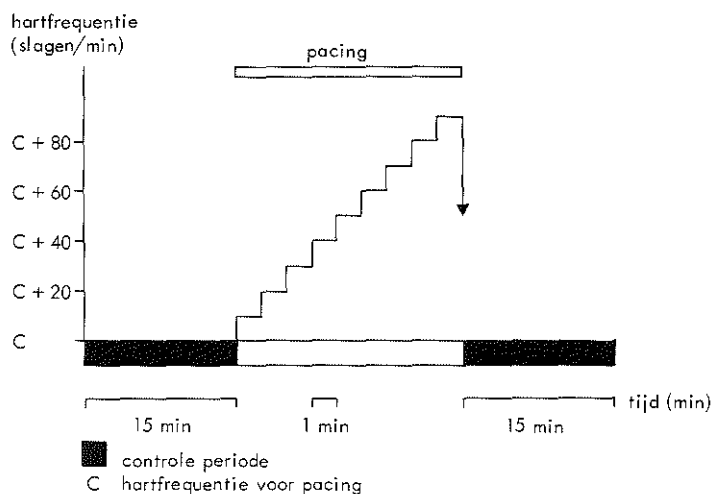
flowvermindering tot 25% had bij alle experimenten een daling van de temperatuur in dit gebied tot gevolg. De gemiddelde daling was significant en bedroeg  $1,2^{\circ}\text{C}$  aan het einde van de afsluitingsperiode.

De gemiddelde controletemperatuur werd door de graduele afsluiting niet beïnvloed ( $P > 0,05$ ).

### 3.3. Invloed van pacing op de temperatuur in het normale myocard (serie 5)

#### Methodes

Gedurende een controleperiode van 15 minuten werden arteriële druk, ECG, linker atriumdruk en RDA flow elke 3 minuten geregistreerd. Na deze periode werd de hartfrequentie d.m.v. een pacemaker opgevoerd in stappen van 10 slagen/ minuut (figuur 18). Hierbij lag de aanvangsfrequentie ca. 10 slagen hoger dan het eigen ritme van het hart.



Figuur 18. Schematische afbeelding van het protocol van serie 5.

De pacemaker werd abrupt uitgeschakeld bij beginnende verandering van de arteriële druk of de linker atriumdruk, of wanneer ongeveer een verdubbeling van het oorspronkelijke hartritme bereikt werd. Tijdens de periode waarin de hartfrequentie werd opgevoerd vonden de registraties van bovengenoemde parameters plaats aan het eind van elke minuut. Na beëindiging van het pacen werden de registraties nog 15 minuten voortgezet. Gedurende de eerste 5 minuten van deze periode werden elke minuut registraties verricht en vervolgens elke 3 minuten.

Bij deze serie experimenten werd geen schroefklem om de RDA aangebracht.

Voor de meting van de myocardtemperatuur werd slechts een thermokoppel in het gebied van de apex van de linker ventrikel gefixeerd.

### Resultaten

Het protocol werd bij 7 experimenten volledig afgewerkt.

#### *Postmortale coronairangiografie.*

Het coronairsysteem van alle onderzochte harten was normaal.

#### *Circulatoire gegevens.*

De hemodynamische veranderingen tengevolge van het pacen worden in tabel VII samengevat. De gemiddelde waarden van hartfrequentie, arteriële druk, linker atriumdruk en RDA flow worden weergegeven respectievelijk voor, tijdens en na pacing.

Tabel VII. Invloed van pacing op hemodynamische waarden bij normaal gevasculariseerd myocard ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ , n = 7, NS = niet significant).

	voor pacing	max. pacing	na pacing
	1	2	3
hartfrequentie (slagen/min)	98 $\pm$ 5	167 $\pm$ 8 •	98 $\pm$ 7
arteriële druk (mmHg)			
systolisch	104 $\pm$ 4	111 $\pm$ 6 +	101 $\pm$ 4
diastolisch	74 $\pm$ 5	88 $\pm$ 6 *	71 $\pm$ 6
gem. linker atriumdruk (mmHg)	9,7 $\pm$ 1,1	9,9 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,3
gem. RDA flow (ml/min)	42 $\pm$ 3	55 $\pm$ 4 $\Delta$	41 $\pm$ 3

•  $P < 0,001$  vs 1 en 3

+ NS vs 1 en  $P < 0,05$  vs 3

\*  $P < 0,02$  vs 1 en 3

$\Delta$   $P < 0,01$  vs 1 en 3

Een verhoging van de hartfrequentie van 98 tot 167 slagen/minuut had in deze groep experimenten een significante toename van de RDA flow ( $P < 0,01$ ) tot gevolg. De diastolische arteriële druk vertoonde onder deze omstandigheden eveneens een stijging t.o.v. de waarde voor het pacen, terwijl de systolische arteriële druk en de linker atriumdruk niet duidelijk werden beïnvloed. Na beëindiging van het pacen daalden hartfrequentie, arteriële druk en RDA flow tot ongeveer de uitgangswaarden.

#### *ECG.*

In deze groep experimenten vertoonde het ECG geen afwijkingen. Tijdens pacing ontstonden er geen atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen.

#### *Temperatuurmetingen.*

De *lichaamstemperatuur* aan het begin van de metingen varieerde in de groep experimenten tussen 36,8 en 37,7° C ( $37,4 \pm 0,1^\circ$  C). In het verloop van het experiment ontstond in alle gevallen een zeer geleidelijke verandering van maximaal  $\pm 0,1^\circ$  C.

De gemiddelde *kamertemperatuur* tijdens het experiment liep in de serie uiteen van 22,4 tot 24,1° C en bleef per experiment constant binnen maximaal  $\pm 0,4^\circ$  C.

Ter illustratie van de verandering van de *myocardtemperatuur* tijdens pacing wordt een representatief experiment grafisch afgebeeld (figuur 19).

Uit de figuur blijkt dat de temperatuur aan de apex van de linker ventrikel vanaf 4 minuten na het begin van pacing een stijging t.o.v. de gemiddelde uitgangswaarde vertoonde. Na uitschakeling van de pacemaker daalde de temperatuur in ongeveer 6 minuten geleidelijk tot de oorspronkelijke waarde.

De gemiddelde temperatuurstijging bij deze serie experimenten tijdens pacing bedroeg  $0,50 \pm 0,08^\circ$  C ( $P < 0,001$ ). Het verloop van de temperatuurverandering was overeenkomstig dat van het afgebeelde experiment. Na beëindiging van het pacen daalde de myocardtemperatuur in 3 tot 7 minuten tot de uitgangswaarde.

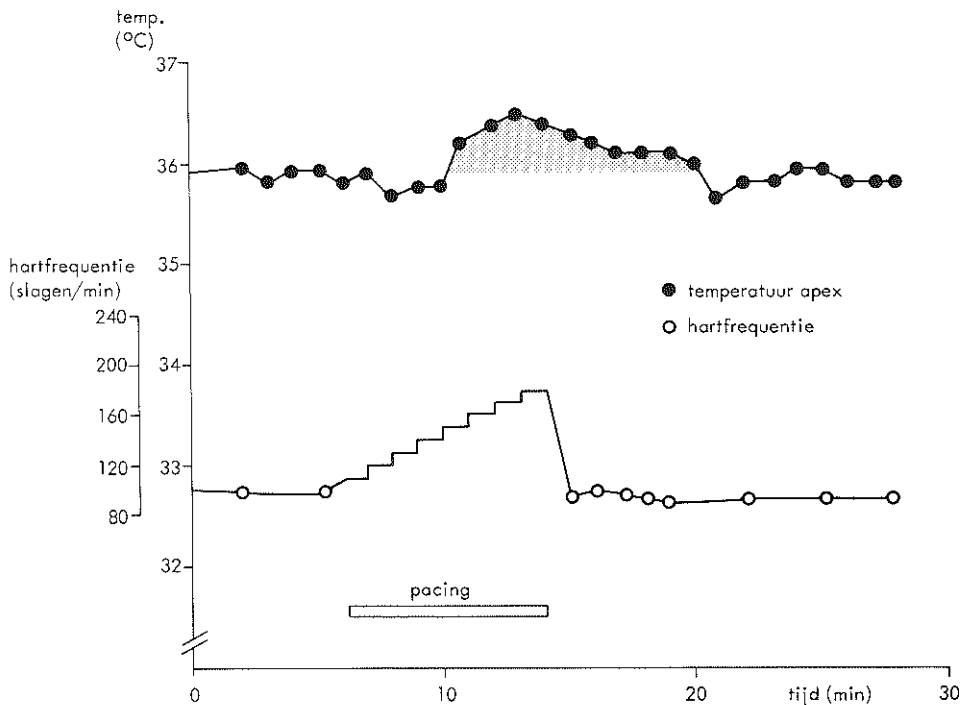
Tijdens pacing ontstond een stijging van de coronairflow, terwijl na beëindiging hiervan binnen enkele minuten de uitgangswaarde weer werd bereikt.

### *3.4. Invloed van pacing op de temperatuur in het "ischemisch" myocard (serie 6)*

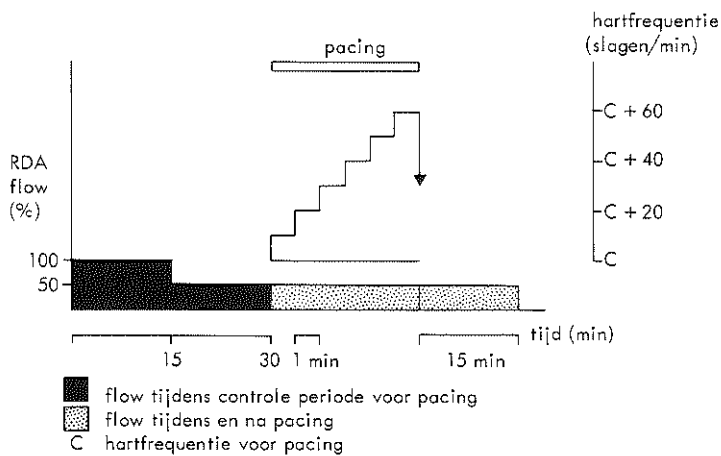
#### *Methode*

De registraties van arteriële druk, ECG, linker atriumdruk en RDA flow vonden gedurende een controleperiode van 15 minuten elke 3 minuten plaats. Een schematische afbeelding van het protocol wordt weergegeven in figuur 20.





Figuur 19. Verloop van de temperatuur in normaal gevasculariseerd myocard tijdens pacing bij een experiment in serie 5.



Figuur 20. Schematische voorstelling van het protocol van serie 6. Nadat een vermindering van de flow tot ca. 50% bereikt was, werd de schroefklem tijdens en na pacing niet meer bijgesteld.

Na de controleperiode werd door aandraaien van de schroefklem de gemiddelde RDA flow gereduceerd tot ca. 50%. Deze bereikte mate van flowvermindering werd gedurende het verdere verloop van het experiment niet meer gecorrigeerd. Nadat deze flowreductie verkregen was, volgde eveneens een controleperiode van 15 minuten waarin de eerdergenoemde parameters elke 3 minuten werden geregistreerd. Vervolgens werd de hartfrequentie verhoogd d.m.v. de pacemaker. Het pacen werd abrupt beëindigd bij duidelijke hemodynamische veranderingen, of wanneer – indien mogelijk – ongeveer een verdubbeling van het eigen hartritme werd bereikt. De frequentie van de registraties tijdens en na pacing en de duur van de meetperiode waren gelijk aan die van serie 5.

### *Resultaten*

Bij 5 proefdieren kon het protocol volledig worden uitgevoerd. In 1 experiment ontstond na pacing tegen het einde van de metingen een ventrikelfibrillatie. Hoewel in dit geval dus geen volledige controleperiode na pacing kon volgen, was het experiment toch zover gevorderd dat een conclusie getrokken kon worden over de temperatuurveranderingen in het myocard. Dit experiment werd daarom als geslaagd beschouwd. In totaal werden er dus 6 experimenten in deze serie opgenomen.

#### *Postmortale coronairangiografie.*

In alle gevallen vertoonde het coronairsysteem geen anatomische afwijkingen.

#### *Circulatoire gegevens.*

De gemiddelde waarden van hartfrequentie, arteriële druk, linker atriumdruk en RDA flow worden samengevat in tabel VIII.

Een vermindering van de RDA flow tot ongeveer 50% had geen invloed op de overige parameters. Tijdens een verhoging van de hartfrequentie van 117 tot 181 slagen/minuut bij deze afsluiting ontstond een daling van de arteriële druk en een stijging van de linker atriumdruk, terwijl de RDA flow een aanzienlijke daling te zien gaf van 19,2 tot 6,0 ml/minuut. Deze hemodynamische veranderingen waren significant t.o.v. de waarden tijdens het begin van pacing. De verschillende parameters bereikten na beëindiging van het pacen ongeveer de uitgangswaarden die voor de frequentieverhoging bestonden.

#### *ECG.*

Tijdens de controleperiode voor afsluiting van de RDA was het ECG in deze

Tabel VIII. Hemodynamisch effect van pacing bij partiële afsluiting van de RDA ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ , n = 6).

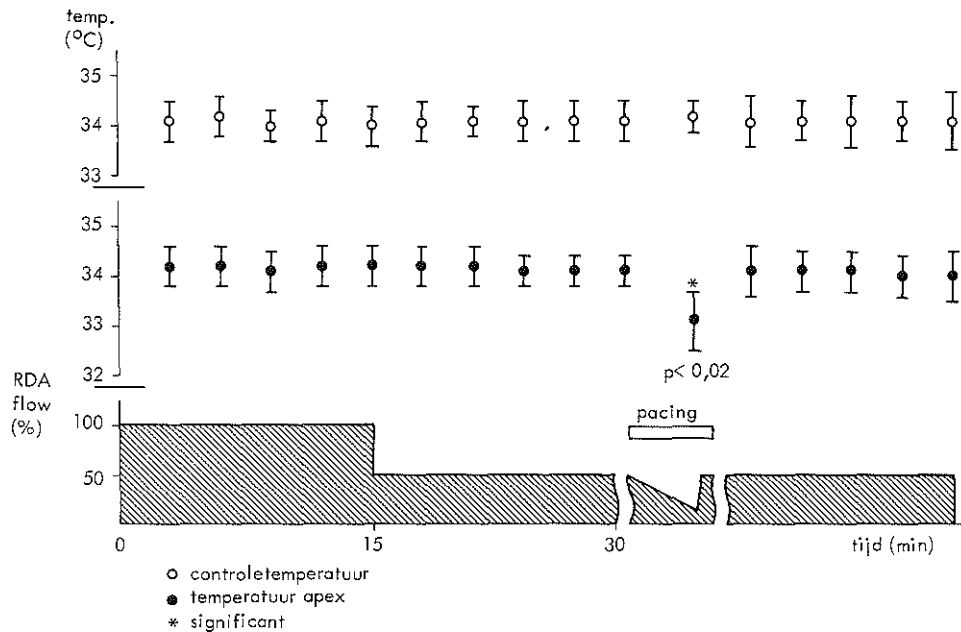
	1	2	3	4	5
	controle	ca 50% flow	ca. 50% flow + pacing begin	einde	ca. 50% flow na pacing
hartfrequentie (slagen/min)	101 $\pm$ 8	107 $\pm$ 7	117 $\pm$ 7	181 $\pm$ 11	104 $\pm$ 8
arteriële druk (mmHg)					
systolisch	97 $\pm$ 2	99 $\pm$ 4	96 $\pm$ 2	75 $\pm$ 3*	101 $\pm$ 4
diastolisch	64 $\pm$ 2	68 $\pm$ 2	65 $\pm$ 2	53 $\pm$ 3*	70 $\pm$ 2
gem. linker atriumdruk (mmHg)	4,8 $\pm$ 0,7	5,5 $\pm$ 0,8	6,7 $\pm$ 0,7	9,7 $\pm$ 1,1*	7,3 $\pm$ 1,1
gem. RDA flow (ml/min)	45,0 $\pm$ 4,0	21,0 $\pm$ 2,0	19,2 $\pm$ 1,7	6,0 $\pm$ 1,0*	21,0 $\pm$ 2,0

groep experimenten normaal. Bij vermindering van de flow tot ca. 50% ontstond er bij 2 experimenten een dubieuze ST daling. Tijdens pacing bij deze afsluiting ontwikkelde zich bij alle experimenten een duidelijke ischemie. Na beëindiging van het pacen vertoonde het ECG na 2 tot 3 minuten geen ischemische afwijkingen meer. In de twee gevallen waarin reeds voor de frequentieverhoging een mogelijke lichte ST daling bestond, was na pacing geen ischemie meer aantoonbaar.

### Temperatuurmetingen.

De *lichaamstemperatuur* aan het begin van het experiment varieerde in deze serie van 34,6 tot 36,4° C ( $35,6 \pm 0,3^\circ$  C). Tijdens het experiment bleef de temperatuur gelijk of vertoonde een zeer geleidelijke verandering van maximaal  $\pm 0,3^\circ$  C. De gemiddelde *kamertemperatuur* tijdens het experiment varieerde in deze groep van 21,4 tot 24,6° C en bleef per experiment constant binnen maximaal  $\pm 0,4^\circ$  C.

De resultaten van de metingen van de *myocardtemperatuur* worden hieronder beschreven en weergegeven in figuur 21.



Figuur 21. Invloed van pacing bij ca. 50% reductie van de RDA flow op de myocardtemperatuur ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ ,  $n = 6$ ).

Bij vermindering van de flow tot ca. 50% bleef de temperatuur in het gebied achter de stenose onveranderd. Tijdens pacing vertoonde de temperatuur in het ischemisch myocard bij alle experimenten een significante daling t.o.v. de uitgangs-

waarde. De gemiddelde temperatuurdaling bij deze groep experimenten bedroeg  $1,1^{\circ}\text{C}$  ( $P < 0,02$ ). Na beëindiging van het pacen keerde de temperatuur in dit gebied in 3-6 minuten geleidelijk tot de uitgangswaarde terug.

De temperatuur in het gebied buiten de invloedssfeer van de RDA werd door een ca. 50% afsluiting niet beïnvloed. Tijdens pacing ontstond in dit gebied evenmin een significante verandering van de gemiddelde temperatuur. Bij beschouwing van de experimenten afzonderlijk bleken er met betrekking tot de temperatuurveranderingen in het normale myocard tijdens pacing verschillende uitkomsten te bestaan. Bij 3 experimenten ontstond een temperatuurstijging variërend van  $0,3$  tot  $0,4^{\circ}\text{C}$ , terwijl bij 2 experimenten de temperatuur onveranderd bleef, en in 1 geval een daling van  $0,4^{\circ}\text{C}$  t.o.v. de gemiddelde uitgangstemperatuur tot stand kwam. De uitkomsten van deze experimenten worden in de discussie nog nader besproken.

#### 4. Discussie.

De experimenten in *serie 3* werden uitgevoerd om de theoretische mogelijkheid te onderzoeken of alleen het aanleggen van de flowprobe en de schroefklem, zonder een vernauwing van de coronairarterie aan te brengen, de myocardtemperatuur zou beïnvloeden. Uit de metingen bleek dat zowel de temperatuur als de circulatoire parameters onveranderd bleven. De invloed van het aanleggen van de flowprobe en de schroefklem werd bij de verdere experimenten dan ook buiten beschouwing gelaten.

In *serie 4* werd de relatie tussen de mate van stenose van de RDA en de temperatuur van het myocard achter deze afsluiting onderzocht. Bij ca. 50% flow bleef de temperatuur in het myocard ongewijzigd. In alle gevallen had een vermindering van de flow tot 25% een daling van de temperatuur tot gevolg, waarbij tegelijkertijd zowel aanwijzingen voor het bestaan van ischemie op het ECG als verandering van circulatoire parameters ontstonden. De stijging van de linker atriumdruk en de daling van de arteriële druk bij deze mate van stenose kunnen opgevat worden als tekenen van een verminderde myocardfunctie (153).

Het bestaan van ischemie bij ca. 25% flow is in overeenstemming met de experimenten van Waters et al. (152) en Verdouw et al. (147), waarbij metabole producten werden aangetoond bij graduele flowvermindering tot resp. 48% en 40%. Volgens Jennings et al. (63, 66) zou een temperatuurdaling als gevolg van een verschuiving van aëroob naar anaëroob metabolisme een subtiele aanwijzing vormen voor het ontstaan van ischemie. Volgens deze gedachtengang zou het feit dat de myocardtemperatuur bij 75% en 50% flow onveranderd bleef, betekenen dat zich onder deze omstandigheden nog geen ischemie heeft ontwikkeld.

Onze proeven geven geen antwoord op de vraag bij welke afsluiting het begin van ischemie duidelijk wordt, en evenmin of de aanwezigheid van metabole produk-

ten samenvalt met de temperatuurverandering. Wel kan geconcludeerd worden dat er bij 25% flow ischemie van het myocard bestaat en een daling van de myocardtemperatuur plaatsvindt.

In *serie 5* werd de invloed van pacing op de temperatuur in het normaal gevasculariseerde myocard onderzocht. De myocardtemperatuur vertoonde onder deze omstandigheden een stijging met tegelijkertijd een vermeerdering van de gemiddelde coronairflow.

Volgens gegevens uit de literatuur blijft tijdens pacing bij normale harten de perifere arteriële druk vrijwel onveranderd. De frequentieverhoging gaat gepaard met een progressieve daling van de einddiastolische druk en het slagvolume van de linker ventrikel, terwijl de cardiac output vrijwel gelijk blijft (79, 92, 108, 121).

De in onze experimenten gemeten linker atriumdruk heeft vrijwel dezelfde betekenis als de hierbovengenoemde einddiastolische ventrikeldruk als parameter voor de functie van de linker ventrikel. Tijdens pacing vertoonde de linker atriumdruk aanvankelijk een zeer lichte daling, maar bereikte bij hogere frequenties weer vrijwel de uitgangswaarde.

Volgens Maxwell et al. (92) en Laurent et al. (79) bestaat er een evenredige relatie tussen de hartfrequentie en de coronairflow. Tevens blijkt er een lineair verband te bestaan tussen de hartfrequentie en de zuurstofconsumptie per tijdseenheid. Bij gelijke hoeveelheid verrichte arbeid per slag (strokework) is bij verschillende frequenties de zuurstofconsumptie eveneens verschillend, en bestaat er geen directe relatie tussen strokework en zuurstofverbruik. Bij hoge hartfrequentie zou de efficiency van de arbeid dalen; de energie zou inadequaet omgezet worden in nuttige arbeid en als warmte vrijkomen (5, 79, 92). De stijging van de coronairflow en de myocardtemperatuur bij verhoging van de hartfrequentie in deze serie zijn in overeenstemming met de bovengenoemde literatuurgegevens.

In verband met het feit dat de myocardiale temperatuurmeting plaatsvond in het epicard was een eventuele invloed van pacing op de verdeling van de coronairflow over de verschillende lagen van het myocard van belang. Volgens Buckberg et al. (30) heeft een frequentieverhoging bij normaal gevasculariseerd myocard zonder vernauwing van het coronairsysteem geen verandering van de bestaande uniforme verdeling van de flow over de verschillende lagen van het myocard tot gevolg. Bij de experimenten van Neill et al. (101) en Ball et al. (11) was zowel in rust als tijdens inspanning de subendocardiale flow enigszins groter dan de subepicardiale flow. Bij deze genoemde experimenten kwam er bij frequentieverhoging dus geen duidelijke herverdeling van de flow tot stand. De flowverandering tijdens pacing bij een bestaande stenose van een coronairarterie wordt besproken bij serie 6.

De invloed van pacing op de myocardtemperatuur resp. in en buiten het

gebied met tot 50% gereduceerde RDA flow werd in *serie 6* nader onderzocht. De resultaten maken aannemelijk dat door een verhoging van de hartfrequentie de temperatuur in deze gedeelten van het myocard op uiteenlopende wijze beïnvloed worden. In het normaal gevasculariseerde myocard bleef de gemiddelde temperatuur in de serie onveranderd, terwijl in het gebied achter de gedeeltelijk afgesloten RDA een daling van de temperatuur plaatsvond.

De gemiddelde waarde van de temperatuur in het normale myocard bleef in de serie experimenten weliswaar onveranderd, maar bij beschouwing van de resultaten afzonderlijk ontstond er in drie gevallen een stijging van de temperatuur en gaven de overige experimenten afwijkende uitkomsten te zien. Het pacen resulteerde bij 1 experiment in een daling ( $0,4^{\circ}\text{C}$ ), gelijktijdig met de temperatuurverandering in het ischemisch gebied achter de afsluiting. Deze daling zou veroorzaakt kunnen worden doordat de thermokoppel zich juist binnen de invloedssfeer van het vernauwde gedeelte van de RDA heeft bevonden. Bij 2 experimenten bleef de temperatuur onveranderd. Vergeleken met de resultaten van serie 5 heeft het pacen echter gedurende een korte periode plaatsgevonden en zijn er minder hoge frequenties bereikt. Eventuele temperatuurveranderingen zouden in deze korte periode mogelijk nog niet tot uiting gekomen zijn.

In het ischemisch myocard achter de partiële afgesloten RDA ontstond tijdens pacing bij alle experimenten niet alleen een daling van de myocardtemperatuur, maar tevens een aanzienlijke vermindering van de coronairflow.

Als oorzaken voor een stijging van de temperatuur in het normale myocard werden genoemd enerzijds een toename van de coronairflow, anderzijds het vrijkomen van warmte bij een inadequate omzetting van energie in nuttige arbeid (serie 5). Voor de daling in het gebied achter de gedeeltelijk afgesloten RDA komen zowel een vermindering van de coronairflow in aanmerking als een verschuiving van het aërobe naar het anaërobe metabolisme (hoofdstuk IV).

Het gelijktijdig ontstaan van een temperatuurverandering in uiteenlopende richtingen in twee verschillende gebieden van het myocard wettigen de veronderstelling dat er op deze plaatsen tegelijkertijd verschillende flowverhoudingen tot stand gekomen zijn, waarvoor de volgende *hypothesen* mogelijk als verklaring kunnen dienen.

Tijdens de stijging van de hartfrequentie ontstaat een verhoogde zuurstofconsumptie door het myocard (43). Een vermeerdering van de flow kan aanvankelijk bereikt worden door een dilatatie van het perifere coronaire vaatbed, maar het bestaan van een stenose van een coronairarterie vormt uiteindelijk een beperkende factor voor verdere toename van de coronairflow in dit gebied. Wanneer de aanvoermogelijkheden van de coronaircirculatie niet meer kunnen voldoen aan de zuurstofbehoefte van het myocard, zal ischemie ontstaan. De vermindering van de arteriële druk en de stijging van de linker atriumdruk kunnen opgevat worden als aanwijzing voor een verminderde functie van de linker ventrikel ten gevolge van ischemie (10). In het normaal gevasculariseerde myocard kan pa-

cing daarentegen aanleiding geven tot een stijging van de coronairflow in dit gebied, die echter door de verminderde functie van de linker ventrikel mogelijk iets minder tot uiting zal komen.

Een andere mogelijkheid is dat tijdens pacing een preferentiële stroming naar de open vaten van het normale myocard ontstaat, die ten koste zou gaan van de hoeveelheid bloed die voor de gestenoseerde arterie beschikbaar is (coronary steal syndrome), hetgeen een myocardischemie tot gevolg kan hebben. In de literatuur worden soortgelijke situaties beschreven bij de toediening van vasodilantia (124, 125).

Het zou interessant zijn te weten of er onder de hierbeschreven omstandigheden naast een verminderde flow in de RDA ook inderdaad een verhoogde doorstroming van het normale myocard plaatsvindt. Onze experimenten kunnen echter geen duidelijke argumenten leveren ten gunste van een van de bovengenoemde hypothesen.

Een frequentieverhoging bij een bestaande vernauwing van een coronairarterie heeft volgens Ball et al. (10) en Bache et al. (9) een herverdeling van de coronairflow in de verschillende myocardlagen tot gevolg, waarbij de flow in het subepicardiale gedeelte van het myocard duidelijk groter wordt t.o.v. het ondergeperfundeerde subendocardiale gebied. Met betrekking tot onze experimenten lijkt het aannemelijk dat onder deze omstandigheden in het subendocardiale gebied grotere temperatuurverschillen zullen ontstaan dan in het epicardiale gedeelte waar de metingen plaatsvinden.

Bij de experimenten met betrekking tot het opwekken van myocardischemie is het ECG als parameter gebruikt. Ondanks de beperkingen hiervan (33, 57) werd het ECG als non-invasieve parameter toegepast, daar een verstoring van de gevoelige temperatuurmetingen van het myocard door andere methoden, zoals het afnemen van bloedmonsters ter bepaling van metabolieten, niet denkbeeldig is.

Resumerend worden enige *conclusies* uit de series experimenten hieronder weergegeven.

- Een progressieve flowvermindering van de RDA tot ca. 50% heeft nog geen vermindering van de myocardiale temperatuur aan de apex tot gevolg, terwijl een afsluiting tot ca. 25% flow een daling van de temperatuur in dit ischemisch gebied veroorzaakt.
- Tijdens een frequentieverhoging d.m.v. pacing zonder afsluiting van de RDA ontstaat een reversibele temperatuurverhoging van het myocard.
- Een frequentieverhoging bij een afsluiting van de RDA tot een gemiddelde flow van ca. 50% veroorzaakt een daling van de myocardtemperatuur achter de vernauwing met tegelijkertijd een aanzienlijke vermindering in RDA flow, terwijl tevens een stijging van de temperatuur van het myocard buiten de invloedssfeer van de RDA kan ontstaan.



## HOOFDSTUK VII

### Meting van myocardtemperatuur d.m.v. thermografie bij totale afsluiting van de RDA.

#### 1. Inleiding.

In Hoofdstuk II werd het principe van thermografie besproken en een overzicht gegeven van een aantal klinische toepassingen van deze methode. Hoewel thermografie wordt toegepast bij de diagnostiek en de behandeling van perifere vaatziekten, bestaan er in de literatuur vrijwel geen aanwijzingen voor het gebruik hiervan als beoordelingsmethode van circulatieveranderingen in het myocard. Door Senyk et al. (132) werd getracht om experimenteel bij honden een ischemisch gebied in het myocard aan te tonen met behulp van thermografie. Na onderbinden van een coronairarterie bij open thorax bleek het mogelijk om een daling van de temperatuur van  $0,8-2,7^{\circ}\text{C}$  te meten.

Het doel van de in dit hoofdstuk uitgevoerde experimenten was het beoordelen van thermografie als meetmethode van myocardiale temperaturen. Hierbij werd de vraag gesteld of de in bepaalde series met behulp van thermokoppels gemeten veranderingen van deze temperaturen onder vergelijkbare omstandigheden ook met behulp van thermografie te registreren zouden zijn. Voor dit onderzoek werden de experimenten uit hoofdstuk V herhaald en de verkregen resultaten vergeleken met de eerder gevonden waarden.

De indeling van de experimenten en de vraagstelling bleven onveranderd:

1. Welke invloed heeft een acute afsluiting van de RDA, die totaal en definitief is, op de temperatuur in het myocard achter deze afsluiting (serie 7)?
2. Hoe wordt deze veranderde temperatuur in het myocard bij totale afsluiting beïnvloed door reperfusie na opheffing van de afsluiting (serie 8)?

Voor de uitvoering van de experimenten werd gebruik gemaakt van de AGA 665 thermograaf, een voorloper van de verbeterde AGA 680, die voor de klinische toepassing van de thermografie in een latere fase van het onderzoek gebruikt werd.

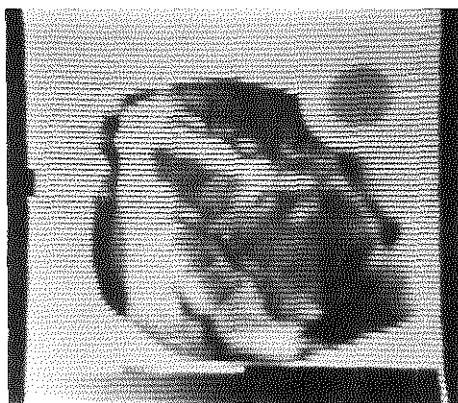
Voorafgaand aan de uitvoering van de beide series experimenten werden in een pilot study de eigenschappen van de AGA 665 thermograaf en de eventuele voor onze experimenten gewenste aanpassingen onderzocht.

## 2. Methode – Pilot study.

Het doel van deze experimenten was het testen van de thermografische apparatuur (AGA 665) en het aanbrengen van eventuele veranderingen hieraan, teneinde na te gaan of het mogelijk was om gedurende een bepaalde periode dynamisch myocardiale temperatuurveranderingen te kunnen volgen.

De algemene principes van de thermografie en de argumenten, die hebben geleid tot de keuze van de soort thermograaf, werden reeds in hoofdstuk II beschreven. De hieronder volgende opmerkingen over de werking van de thermograaf dienen ter verklaring van de tekortkomingen van de AGA 665 en de ter verbetering aangebrachte wijzigingen.

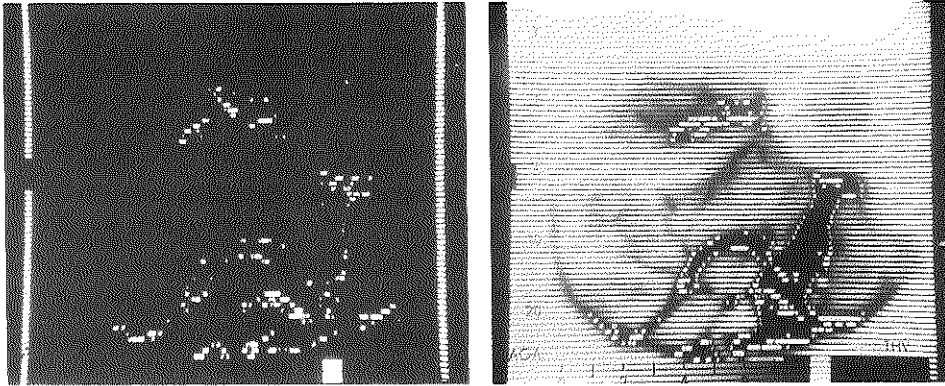
In het cameragedeelte van de AGA thermograaf wordt de infrarode straling, afkomstig van de oppervlakte van het voorwerp door middel van spiegelsystemen op een detector gefocusseerd en hier vervolgens omgezet in een elektrisch signaal; na versterking volgt de weergave op de display unit. Bij normale instelling bestaat het op de display unit gevormde beeld uit een reeks van in helderheid variërende beeldpunten, waarbij een warm gebied van het object lichter wordt weergegeven dan een koud. Omgekeerd kan door een andere instelling een beeld verkregen worden, waarbij een warm gebied juist donker wordt weergegeven. Een voorbeeld van een op deze wijze gevormd beeld (thermogram) wordt gegeven in figuur 22.



Figuur 22. Thermogram van een menselijk hart. In verband met de beeldkwaliteit is een met de AGA 680 vervaardigd thermogram afgebeeld. De warme gebieden worden donker weergegeven, de koude licht.

Het is mogelijk om het voor de metingen gewenst geachte totale temperatuurbereik van de thermograaf in te stellen. De verschillende mogelijkheden tot instel-

len van het temperatuurbereik zijn aan weerszijden van het thermogram als getallen zichtbaar. De temperaturen binnen het gekozen temperatuurbereik worden op de grijsschaal onderaan het thermogram weergegeven. Door middel van willekeurig instelbare isothermen kunnen alle punten van een thermogram zichtbaar gemaakt worden die binnen eenzelfde temperatuurinterval liggen. Deze isothermen kunnen afzonderlijk weergegeven worden (isothermogram). Het is echter ook mogelijk om het isothermogram te superponeren op het oorspronkelijke thermografische beeld (figuur 23).



Figuur 23. Afbeelding van een isothermogram en een superpositie van het isothermogram op het oorspronkelijke thermogram van het menselijk hart (AGA 680).

De gekozen isotherm is op de grijsschaal als een witte lijn zichtbaar. Op deze wijze is het mogelijk om een verschil in temperatuur tussen 2 punten in het beeld kwantitatief met behulp van isothermen te bepalen uit het verschil in plaats van de isothermaanduiding in de grijsschaal.

Bij het testen van de bruikbaarheid van de AGA 665 thermograaf voor het vervolgen van een thermisch proces in het myocard bij afsluiting van de RDA werden de hieronder beschreven eigenschappen als bezwaarlijk ondervonden:

- Tengevolge van een matige stabiliteit van de thermograaf verliep de aan het begin van het experiment gekozen instelling, waardoor met tussenpozen van enkele minuten steeds een nieuwe ijking nodig was.
- De afleesbaarheid van de isotherm was slecht, terwijl de op het beeld aangegeven schaalverdeling niet overeen bleek te stemmen met het werkelijke temperatuurbereik.

Door de afdeling Medische Natuurkunde werd getracht de AGA 665 zo goed mogelijk aan de experimentele doeleinden aan te passen door de hieronder genoemde voorzieningen:

1. Aanbrengen van een enkelbeeldsynchronisatie, waardoor het mogelijk werd om via de flitsynchronisatieaansluiting van een fotocamera steeds één enkel beeld in 1/16 seconde te fotograferen.
2. Aanbrengen van twee aan weerszijden van het voorwerp geplaatste en in het thermogram opgenomen referentiebronnen met een bekende constante temperatuur, teneinde een verloop van de camera beter kunnen corrigeren en een nauwkeurige ijking van temperatuurverschillen mogelijk te maken. De referentiebronnen bestonden elk uit een metalen blokje, dat via een tweetal rubberen slangen doorstroomd werd met water dat door een Lauda thermostaatbad op de gewenste constante temperatuur gebracht werd (regelbaar binnen 0,05° C). De beide blokjes waren zwartgespoten met Nextal Brand® waarmee een emissiefactor werd verkregen van 0,92.
3. Isoleren van één enkele lijn uit een compleet beeld en de amplitude van dit lijnsignaal via een aparte oscillograaf zichtbaar maken en fotograferen. Dit lijnsignaal (zg. videosignaal) kon zodanig worden gekozen, dat het zo centraal mogelijk door het te verwachten ischemisch gebied en de twee aangebrachte referentiebronnen liep. Hierdoor was het mogelijk om naast het volledige thermografische beeld op de display unit tegelijkertijd via een aparte oscillograaf een afbeelding te verkrijgen van een lijnsignaal en hiermee een quantitative bepaling van de temperatuurverandering te verrichten.

Door deze maatregelen waren de optredende temperatuurveranderingen in het myocard nauwkeuriger te berekenen met behulp van de meegefotografeerde referentiebronnen dan door regelmatig bijstellen van de thermograaf bereikt kon worden.

De verkregen beelden van respectievelijk het volledige thermografische beeld op de display unit en het lijnsignaal op de oscillograaf werden gedurende de experimenten afzonderlijk gefotografeerd. De proefopstelling wordt schematisch weergegeven in figuur 24.

### 3. Experimenten.

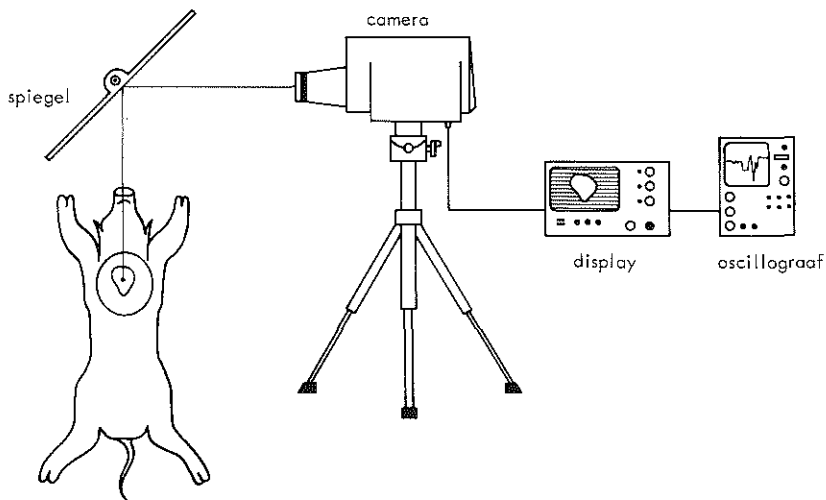
#### *3.1. Thermografie bij totale definitieve afsluiting (serie 7).*

##### *Methode*

De verschillen met de in hoofdstuk V gevolgde methode bestonden uit het verrichten van temperatuurmetingen met de thermograaf (AGA 665) in plaats van met thermokoppels. Hiertoe werd voor het begin van de metingen op de plaats waar de RDA onderbonden zou worden een klein stripje aluminiumfolie aangebracht. Hierdoor werd niet alleen de scherpstelling vergemakkelijkt, maar was

ook de onderbindingsplaats van de RDA duidelijk op het thermografisch beeld te onderscheiden.

Om een zo goed mogelijk beeld te krijgen van een relatief klein object als het hart werd voor de thermografische metingen een speciale voorzetlens gebruikt, waardoor een beeldhoek van circa  $10^\circ$  werd verkregen. Van de display unit en de oscillograaf werden zowel het volledige thermografische beeld als het gekozen lijnsignaal afzonderlijk gefotografeerd met behulp van twee via een adapter gemonteerde Miranda kleinbeeld reflexcamera's op Kodak zwart-wit TriX-film. De myocardtemperatuur in het gekozen gebied werd berekend uit de localisatie van het lijnsignaal ten opzichte van de referentiebronnen van bekende constante temperatuur (figuur 26).



Figuur 24. Schematische afbeelding van de proefopstelling tijdens de thermografische metingen.

De registraties van lichaams- en kamertemperatuur, ECG en arteriële druk werden op dezelfde momenten en op analoge wijze verricht als beschreven in hoofdstuk V. De fotografische opnamen van een volledig thermografisch beeld vonden gedurende de gehele procedure plaats met een frequentie van 1 foto elke 2 minuten; het lijnsignaal werd in de periode vóór afsluiting van de RDA en gedurende de eerste 10 minuten hierna gefotografeerd met een frequentie van 1 foto per 30 seconden, en in de hieropvolgende periode met een frequentie van 1 opname elke 60 seconden. De controleperiode voor het afbinden van de RDA duurde bij alle experimenten ca. 15 minuten. Na afsluiting van de RDA werd getracht om gedurende een periode van ca. 30 minuten metingen te verrichten.

## Resultaten

Bij 6 experimenten werd het protocol afgewerkt. Hiervan overleden 2 proefdiereen door een spontane ventrikelfibrillatie, terwijl de overige experimenten werden beëindigd. De registratieperiode na afsluiting van de RDA varieerde van 27-38 minuten.

### *Postmortale coronairangiografie.*

In alle gevallen bestond een volledige afsluiting van de RDA ter plaatse van de metalen clip.

### *Circulatoire gegevens.*

De gemiddelde waarden van hartfrequentie en arteriële druk in de periode voor en ca. 30 minuten na de afsluiting van de RDA worden samengevat in tabel IX.

Tabel IX. Invloed van acute totale afsluiting van de RDA op hartfrequentie en arteriële druk ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ , n = 6, NS = niet significant).

	voor occlusie	na occlusie	
hartfrequentie (slagen/min)	115 $\pm$ 10	119 $\pm$ 11	NS
arteriële druk (mmHg)			
systolisch	104 $\pm$ 2	100 $\pm$ 2	P < 0,05
diastolisch	63 $\pm$ 4	61 $\pm$ 5	NS

Na afsluiting van de RDA ontstond een lichte daling van de systolische arteriële druk. De overige waarden vertoonden geen significante verandering.

### *ECG.*

In de periode voor afsluiting van de RDA was het ECG normaal. Na afsluiting ontstond er bij 5 van de 6 experimenten een duidelijke ischemie, terwijl er bij 1 experiment geen verandering van het ECG tot stand kwam. De ST verandering manifesteerde zich bij 4 experimenten ca. 2-3 minuten na afsluiting van de RDA; bij 1 experiment pas na 14 minuten.

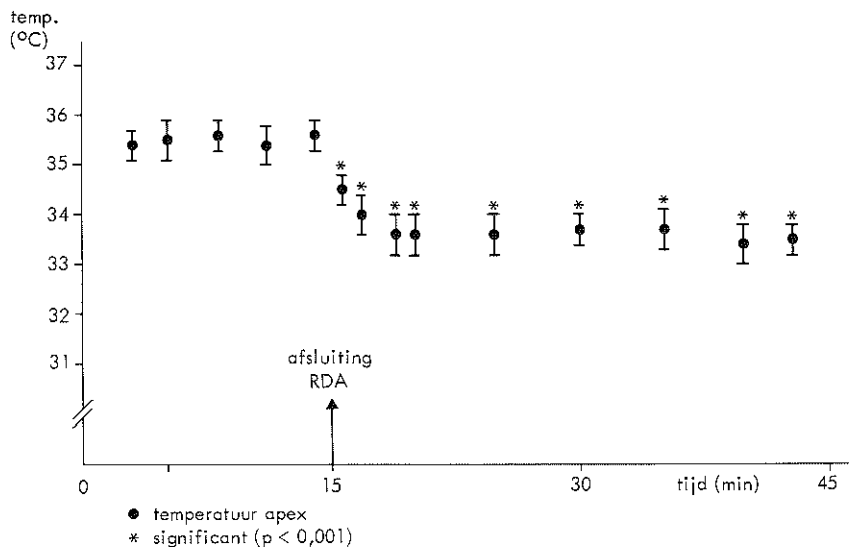
### *Temperatuurmetingen.*

De *lichaamstemperatuur* aan het begin van het experiment varieerde in de groep

van  $36,8$  tot  $37,5^{\circ}\text{C}$  ( $37,1 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ ). Gedurende het experiment vertoonde de lichaamstemperatuur in één geval een zeer geleidelijke daling ( $0,4^{\circ}\text{C}$ ) en bleef bij de overige experimenten onveranderd.

De gemiddelde *kamertemperatuur* tijdens het experiment liep in de serie uiteen van  $21,3$  tot  $22,9^{\circ}\text{C}$  en bleef per experiment constant binnen maximaal  $\pm 0,6^{\circ}\text{C}$ .

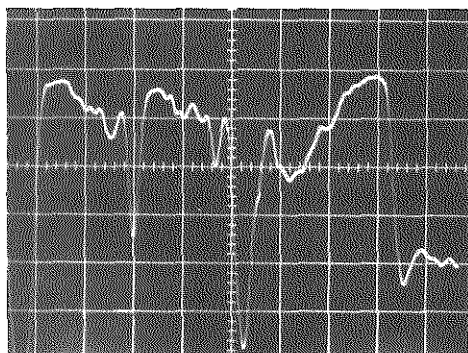
Direct na onderbinding van de RDA ontstond bij alle experimenten in 2-4 minuten een daling van de *myocardtemperatuur* in het gebied achter de afsluiting, waarna een constante waarde bereikt werd die gedurende het experiment onveranderd bleef. De resultaten van deze serie experimenten worden samengevat in figuur 25, waarin de gemiddelde myocardtemperatuur aan de apex voor en na afsluiting van de RDA wordt aangegeven. Een grafische weergave van de geregistreerde myocardtemperatuur vertoonde hetzelfde beeld als bij de experimenten in hoofdstuk V.



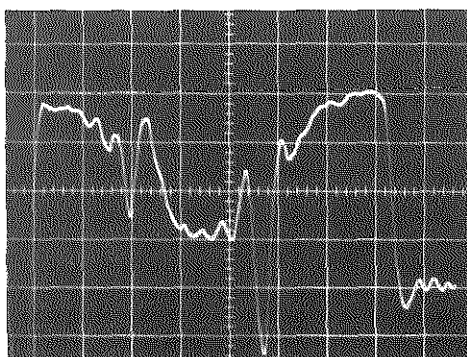
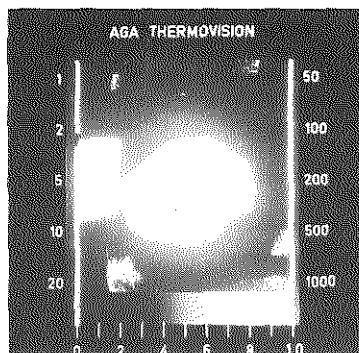
Figuur 25. Thermografische meting van de verandering van de myocardtemperatuur tengevolge van een acute totale afsluiting van de RDA ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ ,  $n = 6$ ).

De gemiddelde temperatuurdaling na afsluiting van de RDA was significant ( $p < 0,001$ ) en bedroeg na 1 minuut  $1,0^{\circ}\text{C}$ . Na 3-4 minuten werd een maximale daling van  $1,9^{\circ}\text{C}$  bereikt, die tijdens het verdere verloop van de experimenten bleef bestaan.

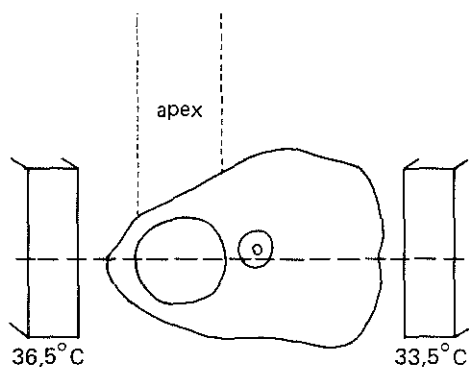
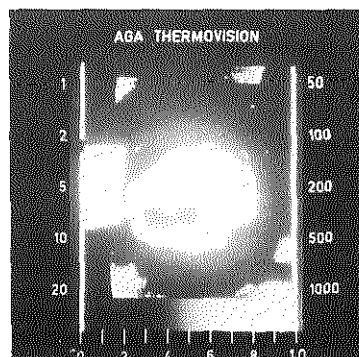
In figuur 26 wordt aangetoond hoe deze temperatuurdaling bepaald kan worden. Het thermografisch beeld en het lijnsignaal vóór en na afsluiting van de RDA worden weergegeven, tezamen met een schematische aanduiding van het traject van het lijnsignaal door de referentiebronnen en de verschillende myocardgedeel-



Voor  
afsluiting



Na  
afsluiting



SCHEMATISCHE WEERGAVE

Figuur 26. Thermografische meting van temperatuurverandering in het myocard na afsluiting van de RDA. Op het volledige beeld is het ischemisch gebied zichtbaar. Uit de positieverandering van het lijnsignaal door het ischemisch gebied kan de grootte van de temperatuurdaling afgeleid worden ( $2^{\circ}\text{C}$ ). Het verloop van het gekozen lijnsignaal door het myocard en de beide referentie bronnen wordt onder in de figuur schematisch afgebeeld.



ten. Uit de positieverandering van een gedeelte van het lijnsignaal ter plaatse van de apex t.o.v. de referentiebronnen kan de grootte van het temperatuurverschil berekend worden.

### *3.2. Thermografie bij kortdurende afsluiting en tijdens reperfusie (serie 8).*

#### *Methode*

Gedurende de thermografische registratie werd elke 20 seconden het lijnsignaal gefotografeerd; in verband met de korte tijd (20 seconden) tussen de verschillende opnamen werd afgezien van het maken van volledige thermografische beelden, daar de camera steeds opnieuw diende te worden ingesteld. De periode van afsluiting van de RDA varieerde van 2 tot 4 minuten. In principe werd getracht 3 keer de arterie gedurende enkele minuten af te sluiten. Wanneer tijdens het experiment geen spontane ventrikelfibrillatie was ontstaan, werd het experiment beëindigd.

#### *Resultaten*

Bij de 3 experimenten in deze serie ontstond in 2 gevallen een spontane ventrikelfibrillatie tijdens de derde afsluitingsperiode, terwijl 1 experiment werd beëindigd na het afwerken van het protocol. De resultaten worden in deze serie per experiment vermeld. In Tabel X wordt een overzicht gegeven van het aantal afsluitingsperioden en de duur hiervan.

Tabel X. Frequentie en duur van de afsluitingsperioden van de RDA.

nummer experiment	aantal perioden van afsluiting	duur van de afsluiting (min)
1	3	2-3-4
2	2	3-4
3	2	3-4

#### *Postmortale coronairangiografie.*

Bij alle experimenten werd een normaal coronairsysteem gevonden zonder vernauwing van de RDA.

### *Circulatoire gegevens.*

De uitgangswaarden van de systolische en diastolische arteriële druk waren bij alle experimenten steeds respectievelijk 93 en 61 mmHg of iets hoger, terwijl de hartfrequentie minimaal 104 slagen/min bedroeg. Tijdens de afsluitingsperiodes vertoonden de systolische en diastolische arteriële druk een geringe daling ( $\leq 9$  mmHg), terwijl er een lichte stijging van de frequentie ontstond ( $\geq 6$  slagen/min).

### *ECG.*

Bij experiment 2 ontstonden er tijdens de eerste occlusieperiode tekenen van ischemie, die gedurende de duur van het experiment onveranderd aanwezig bleven. Bij de overige experimenten manifesteerden zich bij elke afsluiting in 2-3 minuten ischemische veranderingen, die tijdens reperfusie in ca. 3-5 minuten weer genormaliseerd werden.

### *Temperatuurmetingen.*

De *lichaamstemperatuur* aan het begin van het experiment varieerde in de serie van 36,9 tot 37,5° C. Tijdens het experiment ontstond een geleidelijke daling van maximaal 0,4° C.

Tabel XI. Resultaten van thermografische meting van myocardtemperatuur bij kortdurende totale afsluiting van de RDA en tijdens reperfusie ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ).

no. exp.	duur van de afsluiting	T1	T2	daling na afsluiting	overshoot
	(min)	° C			
1	2	35,0 $\pm$ 0,22	35,1 $\pm$ 0,29	2,7	0,7 *
	3	35,1 $\pm$ 0,25	35,0 $\pm$ 0,14	2,6	0,9 *
	4	34,8 $\pm$ 0,28	34,9 $\pm$ 0,24	2,4	1,1 *
2	3	33,9 $\pm$ 0,28	34,0 $\pm$ 0,21	1,8	0,6 *
	4	33,9 $\pm$ 0,25	34,0 $\pm$ 0,24	2,1	0,8 *
3	3	33,0 $\pm$ 0,18	33,2 $\pm$ 0,26	1,6	1,6 *
	4	33,2 $\pm$ 0,24	33,1 $\pm$ 0,23	1,4	1,9 *

T1 = apicale myocardtemperatuur voor afsluiting RDA.

T2 = apicale myocardtemperatuur tijdens reperfusie na overshoot.

\* = Temperatuurverandering groter dan 2x standaarddeviatie van de gemiddelde myocardtemperatuur voor afsluiting.

De gemiddelde *kamertemperatuur* tijdens het experiment varieerde van 20,5 tot 22,3° C en bleef per experiment constant binnen  $\pm 0,6^\circ$  C.

Bij alle experimenten was het verloop van de *myocardtemperatuur* tijdens de afsluitingsperiode van de RDA en de hieropvolgende reperfusie identiek aan de curve die in hoofdstuk V werd beschreven en weergegeven. Bij de hier besproken resultaten van serie 8 zal worden volstaan met een samenvatting van de temperatuurmetingen per experiment (Tabel XI).

De myocardtemperatuur vertoonde bij alle experimenten na elke afsluiting een temperatuurdaling variërend van 1,4 tot 2,7° C. De grootte van de "overshoot" tijdens de reperfusie liep uiteen van 0,7 tot 1,9° C en was in alle gevallen groter dan 2 maal de standaarddeviatie van de gemiddelde myocardtemperatuur vóór de afsluiting.

#### 4. Discussie.

De beide series experimenten werden uitgevoerd met het doel thermografie als meetmethode van myocardiële temperatuurveranderingen te beoordelen.

Bij de uitvoering van de proeven werd getracht om de factoren die bij deze temperatuurmeting een rol spelen zoveel mogelijk constant te houden, teneinde een verandering van de hoeveelheid uitgezonden straling door het myocard als uiting van een wijziging in temperatuur zo goed mogelijk te kunnen interpreteren. Een aantal maatregelen hiertoe werd reeds genoemd onder methode in hoofdstuk VI. Om de als optimaal voor de metingen beschreven eigenschappen van een "thermografiekamer" te benaderen (hoofdstuk II), vond de uitvoering van de experimenten plaats in een ruimte waarvan de temperatuur constant gehouden kon worden binnen  $\pm 1^\circ$  C. De relatieve vochtigheid bedroeg  $50 \pm 5\%$ .

De resultaten van de beide series zijn vergelijkbaar met de overeenkomstige experimenten in hoofdstuk V. Bij de experimenten in serie 7 veroorzaakte een afsluiting van de RDA in alle gevallen een temperatuurdaling, variërend van 0,7 tot 3,1° C. In serie 8 werd na het opheffen van een kortdurende afsluiting een temperatuurstijging boven de uitgangstemperatuur gemeten, uiteenlopend van 0,7 tot 1,9° C.

De aard en grootte van de temperatuurveranderingen bij onze experimenten komen vrij goed overeen met de resultaten van Senyk et al. (132). De door deze auteur gemeten temperatuurdaling na onderbinding van een coronairarterie bij de hond liep uiteen van 0,8 tot 2,7° C; na beëindiging van een occlusieperiode van 7-10 minuten werd bij een aantal van de experimenten een temperatuurstijging gevonden boven de uitgangswaarde van 0,5 tot 1,2° C. De bij 1 experiment beschreven temperatuurstijging in het normale myocard rondom het ischemische gebied bij afsluiting van de RDA werd door ons niet waargenomen.

Voor onze experimenten werd gebruik gemaakt van de AGA 665 waarmee na het aanbrengen van enige wijzigingen temperatuurmetingen konden worden ver-

richt door instelling van een lijnsignaal door het gebied waar de myocardischemie werd verwacht. Senyk et al. (132) beschikte voor de experimentele metingen over de AGA 680 waarbij myocardtemperaturen konden worden afgelezen na het instellen van een isotherm in dit gebied. De beide beschreven methoden zijn bij processen zoals myocardiale temperatuurveranderingen bij afsluiting van de RDA of bij opheffing hiervan slechts goed bruikbaar, wanneer bekend is in welk gedeelte van het myocardoppervlak de veranderingen zullen ontstaan.

Voor het vastleggen van de temperatuurveranderingen werd door Senyk et al. (132) een Polaroidfoto gemaakt van het monitorbeeld met een frequentie van 1 foto per 5 minuten. Gedurende onze experimenten werden opnamen van het ingestelde signaal gemaakt op negatieffilm, met een frequentie van 2-3 opnamen per minuut. Niet alleen is het fotograferen van een eenmaal ingesteld signaal veel minder tijdrovend dan het steeds opnieuw instellen van een isotherm (AGA 680), maar ook geven frequente temperatuurmetingen een beter inzicht in de wijze waarop temperatuurveranderingen zich voltrekken. Een ander argument om gemiddelden te berekenen van frequente temperatuurmetingen wordt gevormd door het feit dat het te meten gedeelte van het myocardoppervlak zowel tijdens systole als diastole getroffen kan worden, waardoor waarschijnlijk niet steeds op dezelfde plaats in het ischemisch gebied gemeten wordt.

Door Senyk et al. (132) is de eventuele afwijkende emissiefactor van het myocard ten opzichte van de huid niet bij de berekeningen betrokken. Aangezien de emissiefactor van het epicard bij de experimenten van Steketee (138) vrijwel gelijk is aan die van de bij de thermografische metingen gebruikte referentiebronnen, behoeft in onze metingen geen duidelijke correctie toegepast te worden van de gevonden temperatuurwaarden.

Resumerend blijkt uit de verrichte metingen dat de aard en grootte van de veranderingen van de myocardtemperatuur in beide series experimenten vrijwel gelijk zijn aan de met thermokoppels verkregen resultaten in vergelijkbare series (hoofdstuk V).

Hieruit kan *geconcludeerd* worden dat thermografie onder genoemde omstandigheden als meetmethode van myocardiale temperatuurveranderingen toegepast kan worden.

## KLINISCH ONDERZOEK

### HOOFDSTUK VIII

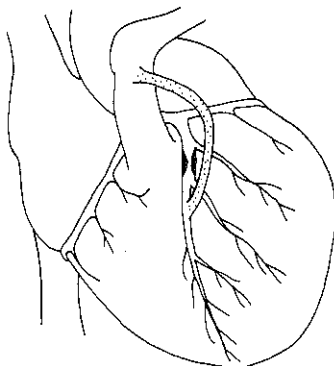
#### Thermografische meting van myocardtemperatuur tijdens coronairoperaties

##### 1. Inleiding.

In dit hoofdstuk wordt de mogelijkheid beschreven om myocardischemie met behulp van thermografie zichtbaar te maken tijdens operatieve behandeling van coronairlijden.

Tijdens de bewerking van ons onderzoek verschenen over dit onderwerp recent een tweetal korte publikaties, waarin voorlopige resultaten bij enkele patiënten werden vermeld (35, 118). De gegevens zijn vooralsnog te onvolledig om een diepgaande vergelijking met onze methode en resultaten mogelijk te maken.

In hoofdstuk I werd reeds vermeld dat de proefnemingen beperkt werden tot het gebied van de ramus descendens anterior van de linker coronairarterie (RDA). Zoals geïllustreerd in figuur 27 bestond de operatieve behandeling van een coronairafsluiting uit het aanleggen van een veneuze bypass (vena saphena magna) tussen aorta en coronairarterie voorbij de afsluiting, met het doel om d.m.v. een verbeterde coronairdoorstroming het ontstaan van myocardischemie te bestrijden (41). Bij de voor operatie in aanmerking komende patiënten bestond een afsluiting van de RDA van minstens 50%. Uit de in hoofdstuk VI verrichte experimenten bleek dat, althans bij varkens, een verhoging van de hartfrequentie bij een vermindering van de flow tot ca. 50% een temperatuurdaling van het myocard achter deze afsluiting tot gevolg heeft.



Figuur 27. Schematische voorstelling van een aortocoronaire bypass bij een afsluiting van de RDA.

Bij de klinische proefnemingen werd van de volgende hypothesen uitgegaan. In de toestand *voor* operatie zullen in rust vrijwel nooit aanwijzingen voor myocardischemie bestaan. De ischemische toestand zou wel verkregen kunnen worden door een verhoging van de hartfrequentie d.m.v. een pacemaker bij een partiële afsluiting. Wanneer het ontstaan van een op deze wijze geïnduceerde ischemie tot uiting zou komen in een meetbare temperatuurverandering, kunnen localisatie en uitbreiding van ischemie mogelijk d.m.v. thermografie bepaald worden. Terwijl bij de dierproeven de plaats van het ischemisch gebied vrij nauwkeurig voorspeld kan worden, diende onder klinische omstandigheden een temperatuurscanning van het gehele hartoppervlak plaats te vinden om de eventueel ontstane ischemie te localiseren.

Vergeleken met de situatie voor operatie zou een verbetering van de coronairdoorstroming *na* het aanleggen van een veneuze bypass tot uiting kunnen komen in een vermindering of ontbreken van myocardischemie bij een verhoging van de hartfrequentie als inspanningseffect. Wanneer echter tijdens pacing de bypass enige tijd wordt dichtgeklemd, zal de coronairdoorstroming moeten plaatsvinden via de oorspronkelijke, vernauwde coronairarterie; de onder deze omstandigheden insufficiënte coronaircirculatie zou aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van een myocardischemie. De op deze wijze bereikte ischemische toestand kan door het openen van de bypass ten gevolge van de verbeterde coronaircirculatie weer verdwijnen, waarmee het nuttig resultaat van de operatie bewezen zou zijn.

Bij het onderzoek naar de toepassingsmogelijkheid van thermografie tijdens coronairchirurgie dienden de volgende vragen te worden beantwoord:

1. Kunnen met behulp van thermografie gegevens verkregen worden over localisatie en uitgebreidheid van myocardischemie vóór het aanleggen van de aortocoronaire bypass?
2. Is het effect van het aanleggen van de bypass met thermografie te beoordelen?

In een controleserie werd bij een aantal patienten met andere dan coronairafwijkingen de invloed van pacing op de temperatuur van het normaal gevasculariseerde myocard onderzocht, overeenkomstig de experimentele bevindingen. Vervolgens werd bij een serie coronairpatiënten getracht de genoemde vraagstellingen te beantwoorden. Alvorens met de AGA 680 thermografische metingen bij patiënten te verrichten werden in een pilot study een aantal eigenschappen van de thermograaf onderzocht en enige voor het gebruik bij deze klinische metingen noodzakelijk geachte voorzieningen aangebracht.

## 2. Methode – pilot study.

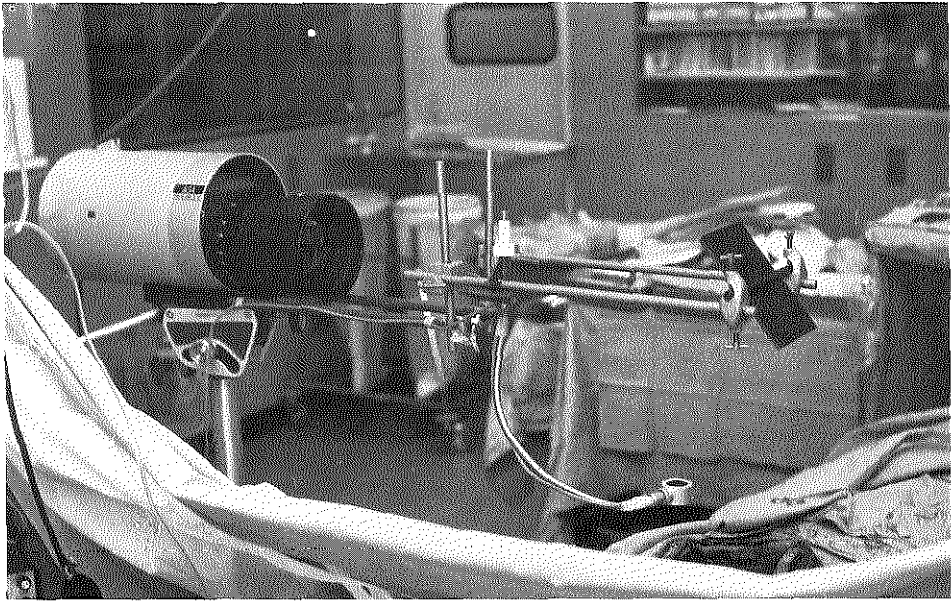
Het doel van deze experimenten was het testen van enige eigenschappen van de

AGA 680 en het aanbrengen van een aantal aanpassingen om de beoogde metingen onder klinische omstandigheden te kunnen verrichten. Van de volgende accessoires en voorzieningen werd gebruik gemaakt:

1. Als optiek werd een lens gebruikt met een beeldhoek van  $10^\circ$  waarmee op een afstand van 0,95 m (kleinste voorwerpafstand) een gebied van  $11,5 \times 11,5$  cm bestudeerd kan worden.
2. De fixatie van de aan de lens te monteren spiegel werd enigszins gemodificeerd. De arm waarmee de spiegel aan de camera gefixeerd was, werd zodanig verlengd, dat deze spiegel gemakkelijker boven het steriele operatieterrein gebracht kon worden (figuur 28).
3. Een referentiebron werd aan de genoemde arm van de spiegel gefixeerd en hiermee zo laag mogelijk boven het hartoppervlak gebracht, tevens zichtbaar op de thermografische afbeelding (figuur 28).
4. Naast de zwart-wit weergave op de display unit werd gebruik gemaakt van de kleurenmonitor, waarmee een temperatuurscanning van het gehele hartoppervlak kon plaatsvinden. Op de kleurenmonitor zijn 10 verschillende kleuren zichtbaar die een bepaalde temperatuur vertegenwoordigen, afhankelijk van het ingestelde bereik (isothermen). (Bij een temperatuurschaal van  $5^\circ \text{C}$  vertegenwoordigt elke kleur een temperatuurgebied van  $0,5^\circ \text{C}$ ).
5. Aanbrengen van een enkelbeeldsynchronisatie bij een beeldsnelheid van 16 beelden per seconde. Hiermee kan een volledig beeld gevormd worden in  $1/16$  seconde).
6. Aanbrengen van een ECG synchronisatie. Daar de contractiefase van het hart de grootte en de temperatuur van de te beoordelen gedeelten van het oppervlak kan beïnvloeden, werd getracht d.m.v. een ECG synchronisatie (R-top) de opname te laten plaatsvinden bij dezelfde fase van de contractie.
7. Het vastleggen van beelden van de display unit en de kleurenmonitor vond plaats d.m.v. 2 fotocamera's op zwart-wit negatiefilm (Kodak TriX) resp. diapositiefilm (Kodak Ektrachrome EH 135).

De beeldkwaliteit van de thermograaf werd nader onderzocht onder temperaturomstandigheden, overeenkomend met de klinische werkzaamheden, bij een ingesteld temperatuurbereik van  $5^\circ \text{C}$ . Bij metingen bleek de instelling van de thermocamera ongeveer 30 minuten stabiel te blijven, waarna een geleidelijke verschuiving plaatsvond naar een  $0,5^\circ \text{C}$  lagere temperatuur. Na opnieuw instellen bleef de camera weer voor een zelfde periode stabiel. Met een eenmalige geringe correctie van de instelling konden dus metingen worden verricht gedurende een periode van ongeveer een uur.

De op de kleurenmonitor aangegeven schaalverdeling kwam goed overeen met het werkelijke temperatuurbereik. Er bestond een goede egaliteit van eenzelfde temperatuur over het gehele beeld gedurende een periode van ongeveer 30 minu-



Figuur 28. Thermograaf met spiegel en referentiebron.

ten, waarna een kleine correctie van de temperatuurinstelling nodig was om opnieuw eenzelfde stabiele periode te verkrijgen.

Bij de beoordeling van de thermografische beelden van het menselijk hart bleek dat de 10 verschillende kleurgradaties een betere indruk geven van de temperatuurverdeling over het gehele oppervlak dan met hetzelfde aantal gradaties in zwart-wit mogelijk is. Met deze laatste opnamen kan echter een duidelijker beeld van het oppervlakkig vaatpatroon van de coronairarteriën worden verkregen, omdat het spatiële scheidend vermogen bij deze methode groter is dan bij de kleurenweergave.

### 3. Experimenten.

#### *3.1. Controlegroep.*

Het doel van deze serie proeven was een onderzoek te verrichten naar de mogelijke invloed van een verhoging van de hartfrequentie d.m.v. een pacemaker op de temperatuur van normaal gevasculariseerd myocard..

#### *Materiaal – methode*

In deze serie werden 5 patiënten onderzocht die voor een andere dan een coro-



nairafwijking dienden te worden geopereerd (Tabel XII). Bij voorkeur werden jonge patiënten bij dit onderzoek betrokken, omdat de geringere hoeveelheid aanwezig vet op het oppervlak een betere beoordeling van het myocard mogelijk maakte. Bij alle patiënten vond de correctie van de aandoening plaats met behulp van extracorporale circulatie. De thermografische metingen werden verricht in de periode voor het aansluiten van het hart op de hart-longmachine. Tijdens de operatie vond registratie plaats van arteriële druk, ECG (afleidingen I, II, III, AVR, AVL en AVF) en gemiddelde rechter atriumdruk.

Tabel XII. Leeftijd en diagnose van de patiënten in de controlegroep  
(ASD II = Atriumseptumdefect type II,  
VSD = Ventrikelseptumdefect).

no.	leeftijd	diagnose
1	29 jaar	ASD II
2	4 jaar	ASD II
3	19 jaar	VSD
4	3 jaar	ASD II
5	15 jaar	ASD II

Na narcose en intubatie werd de thorax geopend via een mediane sternotomie. Het pericard werd in de lengterichting geopend en de randen hiervan met enkele geknoopte hechtingen aan de thoraxwand gefixeerd. Onder de hartpunt werden een of meer opgerolde steriele gazen in het pericard aangebracht. Hierdoor bleef de apex van de linker ventrikel niet langer achter de rand van het pericard verborgen en werd de gehele voorzijde van de linker ventrikel zichtbaar. Op het rechter atrium werd vervolgens een pacemaker-electrode aangebracht. Aan het begin van de narcose werden thermokoppels ingebracht voor meting van nasale, eusofageale en rectale temperaturen tijdens de operatie (Ellab TE 5). Voor onze experimenten werd de temperatuur in de oesophagus als de lichaamstemperatuur beschouwd.

Tijdens de thermografische metingen werden storende invloeden zoveel mogelijk vermeden, zoals uiteengezet in hoofdstuk II. Alleen de voor het onderzoek noodzakelijke personen waren aanwezig, de operatielamp werd uitgeschakeld, en de deuren van de kamer bleven tijdens het experiment gesloten. Na instelling van de thermograaf boven het hartoppervlak werd ongeveer 15 minuten gewacht op stabiele temperatuurwaarden. Tijdens een controleperiode van ca. 15 minuten voor het pacen werden op willekeurige momenten simultaan minimaal 5 opnamen gemaakt van de thermografische beelden op de display unit en de kleurenmonitor. Tijdens pacing werd de hartfrequentie opgevoerd in stappen van 10 slagen/minuut. De aanvangsfrequentie lag zo dicht mogelijk bij het

eigen hartritme. De pacemaker werd uitgeschakeld wanneer een frequentie van 150 bereikt was, of wanneer er hemodynamische veranderingen ontstonden in de vorm van een daling van de arteriële druk of een stijging van de rechter atriumdruk. Gedurende de periode waarin de hartfrequentie werd opgevoerd, werden aan het eind van elke minuut een drietal opnamen gemaakt. Na pacing werd in de daaropvolgende periode van ongeveer 15 minuten na respectievelijk 1,4, 7, 11 en 15 minuten eveneens telkens een drietal opnamen gemaakt. Nadat de thermografische metingen waren beëindigd werd een kleurendiapositief van het hart van de patiënt vervaardigd.

## Resultaten

### *Circulatoire gegevens.*

De waarden van hartfrequentie, arteriële druk en rechter atriumdruk worden weergegeven in tabel XIII.

Tabel XIII. Invloed van pacing op hartfrequentie, arteriële druk en rechter atriumdruk bij patiënten met normaal gevasculariseerd myocard ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ ,  $n = 5$ ).

	voor pacing	tijdens pacing	na pacing
hartfrequentie (slagen/min)	95 $\pm$ 6	148 $\pm$ 2 *	93 $\pm$ 6
arteriële druk (mmHg)			
systolisch	119 $\pm$ 9	124 $\pm$ 8 *	118 $\pm$ 8
diastolisch	76 $\pm$ 10	84 $\pm$ 9**	78 $\pm$ 9
gem. rechter atriumdruk (mmHg)	10,7 $\pm$ 1,4	10,9 $\pm$ 1,4	11,1 $\pm$ 1,3

\*  $P < 0,05$  vs voor en na pacing

\*\*  $P < 0,01$  vs voor en na pacing

Zoals uit de tabel blijkt had een frequentieverhoging van 95 tot 148 slagen/minuut een stijging van de systolische en diastolische arteriële druk tot gevolg. Na beëindiging van het pacen werden de uitgangswaarden weer bereikt.

## ECG.

Bij alle patiënten in deze serie was het ECG normaal. Tijdens pacing ontstonden geen tekenen van ischemie.

## Temperatuurmetingen.

De *kamertemperatuur* tijdens alle proefnemingen bedroeg 20° C en werd verkregen door middel van een centrale instelling van de airconditioning.

De *lichaamstemperatuur* aan het begin van het experiment varieerde in de serie van 35,9 tot 37,4° C ( $36,5 \pm 0,3^\circ \text{C}$ ). De maximale verandering tijdens de proefneming bedroeg  $\pm 0,2^\circ \text{C}$  per experiment.

De thermografische opnamen werden vergeleken met het kleurendiapositief van dezelfde patiënt om de musculuze myocardgedeelten (zonder vet) te localiseren. In tabel XIV worden per experiment de *myocardtemperatuur* van één of meer musculuze gedeelten vóór en tijdens pacing weergegeven.

Tabel XIV. Resultaten per experiment van thermografische metingen van myocardiale temperatuur vóór en tijdens pacing.

No.	T1		T2		T2-T1
° C					
1	33,0	33,5	33,0	33,5	-
2	34,5		34,5		-
3	33,5	34,0	33,5	34,0	-
4	35,0		35,5		+0,5
5	34,0		34,0		-

T1 = Myocardtemperatuur van apicale gedeelte van de linker ventrikel voor pacing. In twee gevallen werd tevens een ander dan het apicale gebied onderzocht.

T2 = Temperatuur in dezelfde gebieden tijdens pacing.

Van de uitgevoerde experimenten was er bij patiënt no. 4 een temperatuurstijging van 0,5° C aanwijsbaar, gelocaliseerd aan de apex van de linker ventrikel. De temperatuurverandering van het myocard tijdens pacing kon worden waargenomen op het kleurenthermogram. Na pacing keerde de temperatuur in ongeveer 7 minuten tot de uitgangswaarde terug. De overige experimenten vertoonden geen duidelijke verandering van het myocardtemperatuur op het thermografisch beeld. Op zwart-witopnamen waren geen objectief aantoonbare temperatuurveranderingen waarneembaar.

Tabel XV. Overzicht van de patiënten bij wie een thermografisch onderzoek werd verricht.

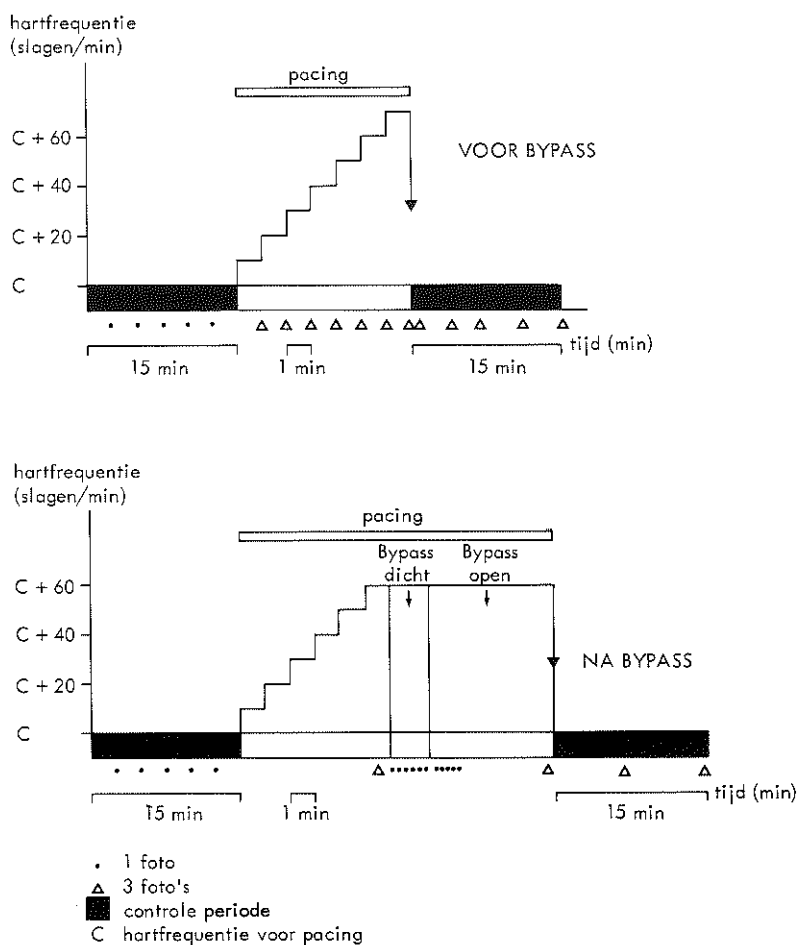
no.	leeftijd en geslacht	aangelegde cor. bypass	thermo- grafie		bijzonderheden
			voor	na	
1	53 M	RDA RCA	+	+	
2	57 M	RDA R. marg.	+	+	
3	53 M	RDA RCA, RCX	+	+	
4	45 M	RDA	+	+	resectie aneurysma
5	57 V	RDA RCA, RCX	+	+	
6	54 M	RDA RCX	+	+	
7	53 M	RDA RCA	+	-	pacemakerritme niet ge- volgd
8	61 M	RDA	+	+	
9	43 M	-	+	-	geen bypass, alleen re- sectie aneurysma
10	54 M	RDA RCA, RCX	+	-	slechte cardiale toestand aan einde van operatie
11	45 V	RDA RCA, R. diag.	-	-	hartstilstand tijdens in- leiding narcose
12	55 M	RDA RCX	+	+	
13	48 M	RDA R. marg.	+	+	
14	51 M	RDA	+	+	
15	50 M	RDA	+	+	
16	49 M	RDA R. marg.	+	-	pacemakerritme niet ge- volgd

RDA = R. desc. anterior, RCA = Rechter coronairarterie, RCX = R. circumflexus,  
R. marg. = R. marginalis, R. diag. = R. diagonalis.

### 3.2. Coronairpatiënten.

#### Materiaal-methode

Bij 16 patiënten die voor operatieve behandeling van hun coronairlijden in aanmerking kwamen, werd een thermografisch onderzoek van het myocard verricht (Tabel XV). Voorwaarde bij de selectie van de patiënten voor thermografisch onderzoek was de aanwezigheid van een vernauwing van de RDA (naast eventuele atherosclerotische afwijkingen aan de andere coronairarteriën). Indien mogelijk werd niet alleen een thermografisch onderzoek verricht *voor* het aanleggen van een (eventuele) bypass, maar ook *na* deze ingreep juist voor het sluiten van de thorax.



Figuur 29. Schematische voorstelling van het protocol voor en na het aanleggen van de aortocoronaire bypass.

Zoals in tabel XV vermeld werd bij 1 patiënt geen volledig thermografisch onderzoek verricht voor het aanleggen van de veneuze bypass(es), terwijl het onderzoek eveneens onvolledig was bij 5 patiënten na de chirurgische ingreep.

#### *Thermografische metingen.*

De handelwijze bij de metingen *voor* het aanleggen van de bypass was gelijk aan die zoals besproken bij de controleserie. Ter illustratie wordt in figuur 29 een schematische voorstelling van het protocol weergegeven.

Bij het onderzoek *na* het aanleggen van de aortocoronaire bypass werd eveneens een controleperiode van 15 minuten ingesteld, waarna de hartfrequentie in stappen van 10 slagen per minuut werd opgevoerd tot de voor de patiënt maximale frequentie, welke gedurende zeseneenhalve minuut gehandhaafd bleef. Tijdens deze laatste periode was de bypass aanvankelijk gedurende 90 seconden afgeklemd en de resterende 5 minuten geopend. Het uitschakelen van de pacemaker werd gevolgd door een controleperiode van 15 minuten.

Zoals in figuur 29 is aangegeven, vonden de thermografische metingen en de registratie van de parameters plaats gedurende de controleperiode, tijdens pacing (bij het bereiken van de hoogste hartfrequentie, tijdens het afsluiten en na het openen van de bypass, aan het einde van de periode met de hoogste hartfrequentie) en gedurende de controleperiode na pacing. De hartfrequentie werd zo mogelijk opgevoerd tot ca. 150 slagen per minuut. De pacemaker werd uitgeschakeld wanneer er hemodynamische veranderingen ontstonden of wanneer het pacemakerritme niet gevolgd werd.

### *Resultaten*

#### *Circulatorie gegevens.*

In tabel XVI worden de gemiddelde waarden van hartfrequentie, arteriële druk, en linker atriumdruk voor en na het aanleggen van de bypass samengevat.

*Voor* de operatie ontstond tijdens pacing een stijging van de diastolische arteriële druk en de gemiddelde linker atriumdruk. In de periode *na* de bypass had de frequentieverhoging een lichte stijging van de diastolische arteriële druk tot gevolg.

#### *ECG.*

Bij 4 van de 15 onderzochte patiënten *voor* de bypass ontwikkelde zich een ST

Tabel XVI. Invloed van pacing op hartfrequentie, arteriële druk en linker atriumdruk bij coronairpatiënten. De waarden worden vermeld in 2 groepen, resp., voor en na het aanleggen van een bypass ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ ).

	voor operatie			na operatie		
	voor pacing	tijdens pacing	na pacing	voor pacing	tijdens pacing	na pacing
hartfrequentie (mmHg)	93 $\pm$ 4	144 $\pm$ 3	91 $\pm$ 5	101 $\pm$ 3	145 $\pm$ 2	100 $\pm$ 3
art. druk (mmHg) systolisch	137 $\pm$ 4	134 $\pm$ 5	136 $\pm$ 5	122 $\pm$ 7	124 $\pm$ 7	128 $\pm$ 6
diastolisch	86 $\pm$ 3	91 $\pm$ 4*	88 $\pm$ 3	78 $\pm$ 3	83 $\pm$ 3*	81 $\pm$ 2
gem. linker atriumdruk (mmHg)	9,0 $\pm$ 1,2	8,4 $\pm$ 1,2*	8,8 $\pm$ 1,1	10,2 $\pm$ 1,3	10,0 $\pm$ 1,1	10,1 $\pm$ 1,3

\* P < 0,01 vs voor en na pacing  
n = 15

• P < 0,01 vs voor en na pacing  
n = 11

daling tijdens pacing, resp. bij patiënt 2 (afleiding III), 5 (II-III), 6 (I) en 16 (II). In 2 andere gevallen was de ST daling dubieus. Bij de overige patiënten in deze serie bleef het ECG in 6 gevallen onveranderd en was in 3 gevallen geen goede beoordeling mogelijk door storing.

In de periode *na* operatie was tijdens pacing met afgesloten bypass bij patiënt 8 (afleiding I-III) en patiënt 14 (I-III) een ST daling aanwezig, die na het openen van de bypass weer verdween. In de overige gevallen waren onder deze omstandigheden geen ischemische veranderingen waarneembaar (7 patiënten) of was de beoordeling hiervan door storing onmogelijk (2 patiënten).

#### *Temperatuurmetingen.*

De gemiddelde *lichaamstemperatuur* aan het begin van de metingen bedroeg bij alle patiënten in deze serie voor en na het aanleggen van de bypass resp.  $36,6 \pm 0,5$  en  $36,3 \pm 0,4^{\circ} \text{C}$  ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ ). Tijdens de uitvoering van het thermografisch onderzoek bleef de lichaamstemperatuur gelijk of veranderde maximaal  $\pm 0,3^{\circ}$ . Alle metingen werden verricht bij een *kamertemperatuur* van  $20^{\circ} \text{C}$ .

Een voorbeeld van de thermografische meting van veranderingen van de *myocardtemperatuur* tijdens pacing wordt in de figuren 30 en 31 gedemonstreerd. Om de identificatie van musculieuze hartgedeelten te vergemakkelijken wordt naast de thermografische beelden een schematische tekening van het hartoppervlak van dezelfde patiënt weergegeven. Ter verduidelijking wordt deze schematische weergave van het hart hierbij overeenkomstig de thermografische beelden in spiegelbeeld geprojecteerd.

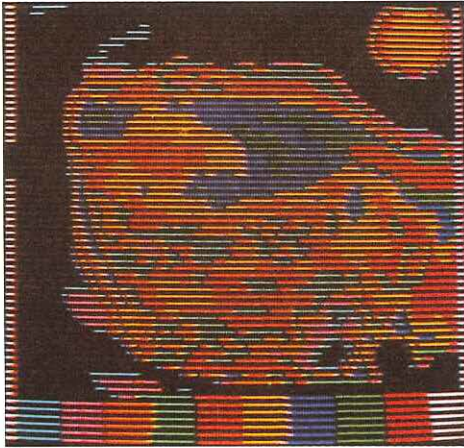
Bij het thermografisch onderzoek *voor* het aanleggen van de bypass ontstond tijdens pacing in het musculieuze gedeelte van het myocard in het stroomgebied van de RDA een verandering van de bestaande kleuren overeenkomend met een temperatuurdaling van  $1,0^{\circ} \text{C}$ . Tegelijkertijd kwam een stijging van  $0,5^{\circ} \text{C}$  tot stand in een gedeelte van het myocard buiten dit gebied (fig. 30).

Bij dezelfde patiënt ontwikkelde zich *na* operatie tijdens pacing met afgeklemde bypass een daling in het apicale gebied van  $1,0^{\circ} \text{C}$ . Het openen van de bypass had een stijging van de temperatuur tot de oorspronkelijke waarde tot gevolg (fig. 31).

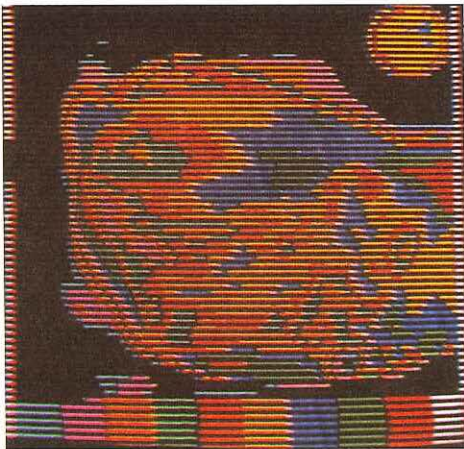
Tabel XVII toont een overzicht van de resultaten van de metingen in deze serie voor en na het aanleggen van de bypass. De grootte van de tijdens pacing ontstane temperatuurverschillen in het stroomgebied van de RDA worden weergegeven, evenals een eventuele verandering van de temperatuur in een myocardgedeelte buiten dit gebied. Bij pacing na de operatie werd tevens de bypass dichtgeklemd.

Tijdens het onderzoek *voor* de bypassoperatie werd bij 5 van de 15 patiënten in het gebied van de RDA een temperatuurdaling gevonden variërend van  $0,5$  tot  $1,5^{\circ} \text{C}$ ; bij 1 patiënt ontstond in dit gebied een stijging van  $0,5^{\circ} \text{C}$ . Bij 2 patiënten was buiten het stroomgebied van de RDA een stijging van  $0,5^{\circ} \text{C}$  waar-

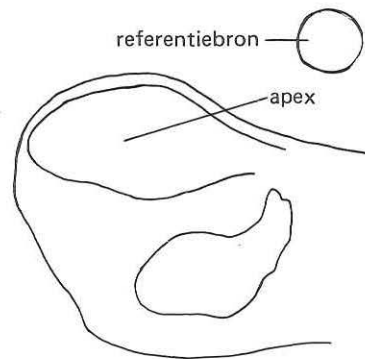




Voor pacing



Tijdens pacing



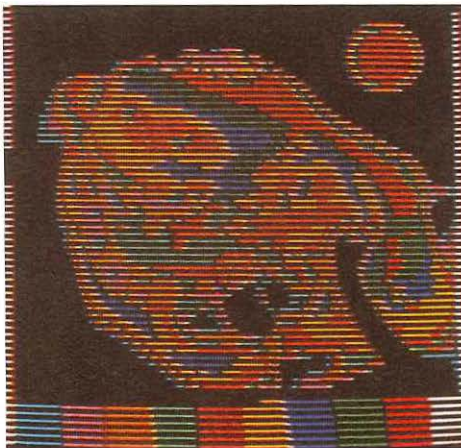
Figuur 30. Thermografische meting van verandering van myocardtemperatuur bij een coronairpatiënt tijdens pacing, voordat een coronairoperatie werd verricht. De schematische tekening van het hart is in spiegelbeeld weergegeven, overeenkomstig de thermografische afbeeldingen.  $T_{ref.} = 32^{\circ}C$ . In het apicale gebied ontstond tijdens pacing een verandering van de bestaande kleuren, overeenkomend met een daling van de temperatuur ( $1,0^{\circ}C$ ). In een ander gedeelte van het myocardoppervlak buiten dit gebied ontwikkelde zich een stijging ( $0,5^{\circ}C$ ). Elke kleur vertegenwoordigt een temperatuurbereik van  $0,5^{\circ}C$ . De betreffende myocardgedeelten zijn schematisch aangeduid.

neembaar. Na pacing waren alle temperatuurwaarden binnen 10 minuten genormaliseerd.

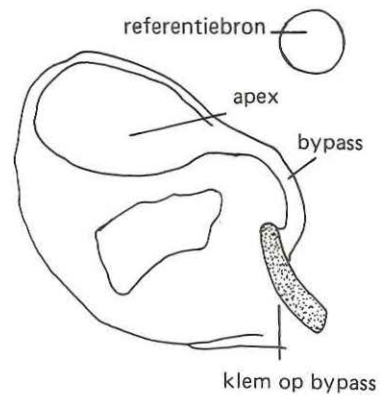
Na operatie ontstond bij 5 van de 11 patiënten in het gebied van de RDA een temperatuurdaling variërend van  $0,5$  tot  $2^{\circ}C$ , terwijl er bij 1 patiënt een stijging in dit gebied van  $0,5^{\circ}C$  tot stand kwam. Bij dezelfde patiënt werd deze verandering eveneens gevonden vóór het aanleggen van de bypass. Eénmaal werd



Voor pacing



Tijdens pacing met afgeklemd bypass



Figuur 31. Thermografische meting van verandering van myocardtemperatuur na het aanleggen van de bypass. Tijdens pacing met afgeklemd bypass ontstond in het apicale gebied een daling van de temperatuur ( $1^{\circ}\text{C}$ ).  $T_{\text{ref.}} = 32^{\circ}\text{C}$ . Elke kleur vertegenwoordigt een temperatuurbereik van  $0,5^{\circ}\text{C}$ . Het betreffende myocardgedeelte en de bypass worden in een aparte afbeelding schematisch weergegeven.

buiten het gebied van de RDA tijdens pacing een stijging van  $0,5^{\circ}\text{C}$  geconstateerd.

In alle gevallen keerde de gedaalde myocardtemperatuur nog tijdens pacing terug tot de uitgangswaarde, nadat de klem van de bypass weer was afgenomen. De bij 2 patiënten ontstane stijging van de myocardtemperatuur bereikte het oorspronkelijke niveau pas ongeveer 10 minuten na beëindiging van het pacen.

Tabel XVII. Thermografische meting van myocardtemperaturen tijdens pacing voor en na bypass operatie.

no. patiënt	voor bypass		na bypass	
	T RDA	T overig	T RDA	T overig
	° C			
1			- 0,5	
2	- 1,0	+ 0,5	- 1,0	
3				
4				
5	- 1,0		- 1,5	
6				
7			*	*
8				
9			*	*
10	- 0,5		*	*
11	*	*	*	*
12		+ 0,5		+ 0,5
13	+ 0,5		+ 0,5	
14	- 1,0		- 1,5	
15	- 1,5		- 2,0	
16			*	*

T RDA =verandering temperatuur van het apicale gedeelte van de linker ventrikel in het gebied van de RDA.

T overig =verandering temperatuur in myocardgedeelte buiten het gebied van de RDA.

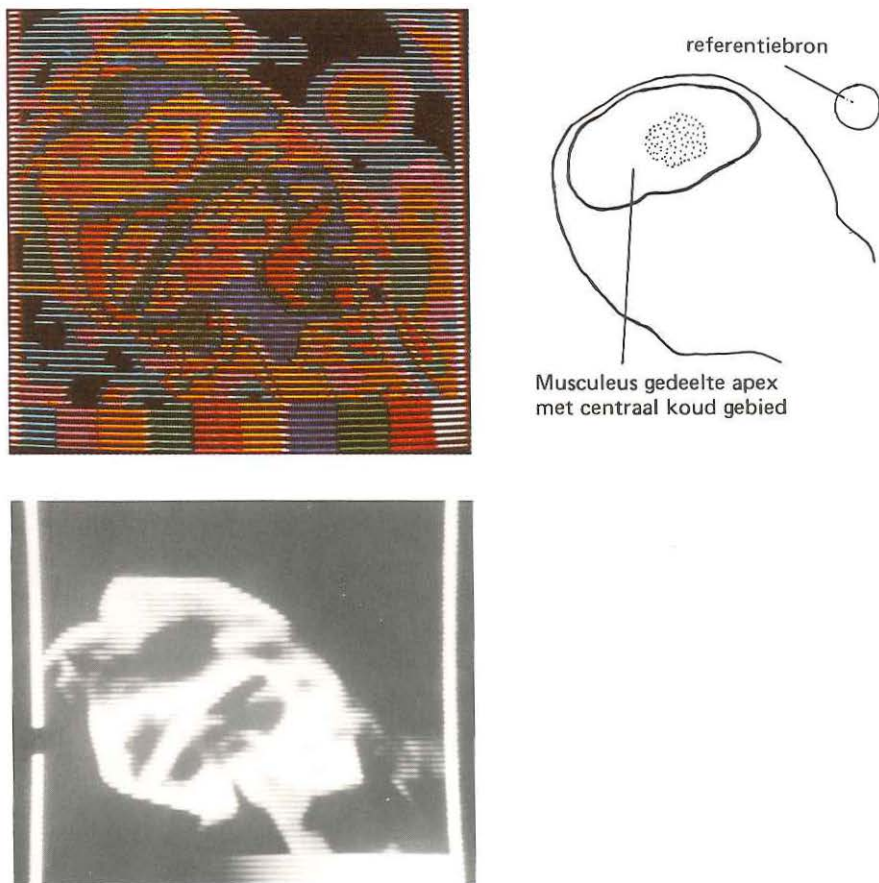
\* =niet bepaald of onvolledig thermografisch onderzoek verricht (zie tabel XV).

Tijdens pacing na de operatie werd tevens de bypass dichtgeklemd.

Wanneer geen waarden worden vermeld bestonden er geen waarneembare veranderingen van de temperatuur.

Wegens de bijzondere bevindingen wordt het thermografisch onderzoek bij één patiënt (no. 11) afzonderlijk besproken.

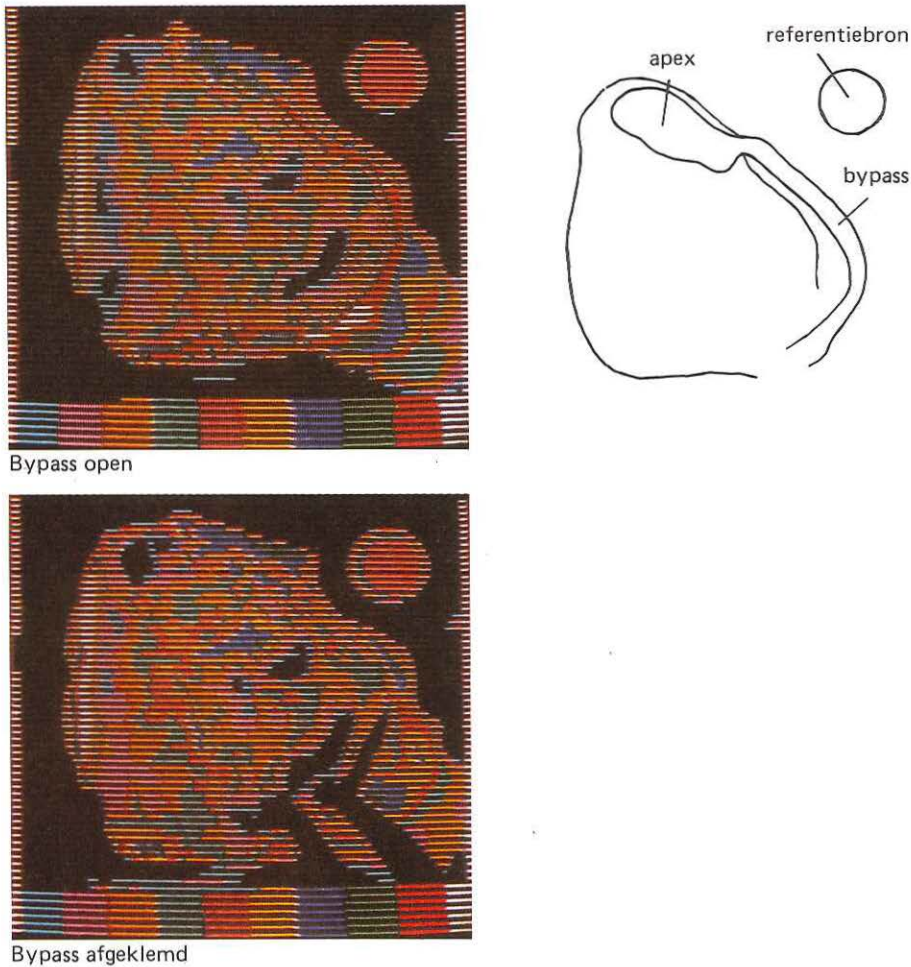
Tijdens operatie werd direct na het openen van de thorax op de voorwand van de linker ventrikel een cyanotisch gebied aangetroffen, dat waarschijnlijk veroorzaakt werd door een acute ischemische toestand tijdens een hartstilstand bij de inleiding van de narcose. Nadat een bypass op de RDA was aangelegd leek het genoemde gebied inmiddels sterk hemorrhagisch geïnfarceerd. Bij thermografisch onderzoek van het hartoppervlak (zonder pacing) werd een circumscript spierge-deelte aangetoond waarvan de temperatuur ca.  $5^{\circ}\text{C}$  lager was dan die van het omringende myocard. De grootte van dit temperatuurverschil was zeer suspect voor het bestaan van een infarct (figuur 32).



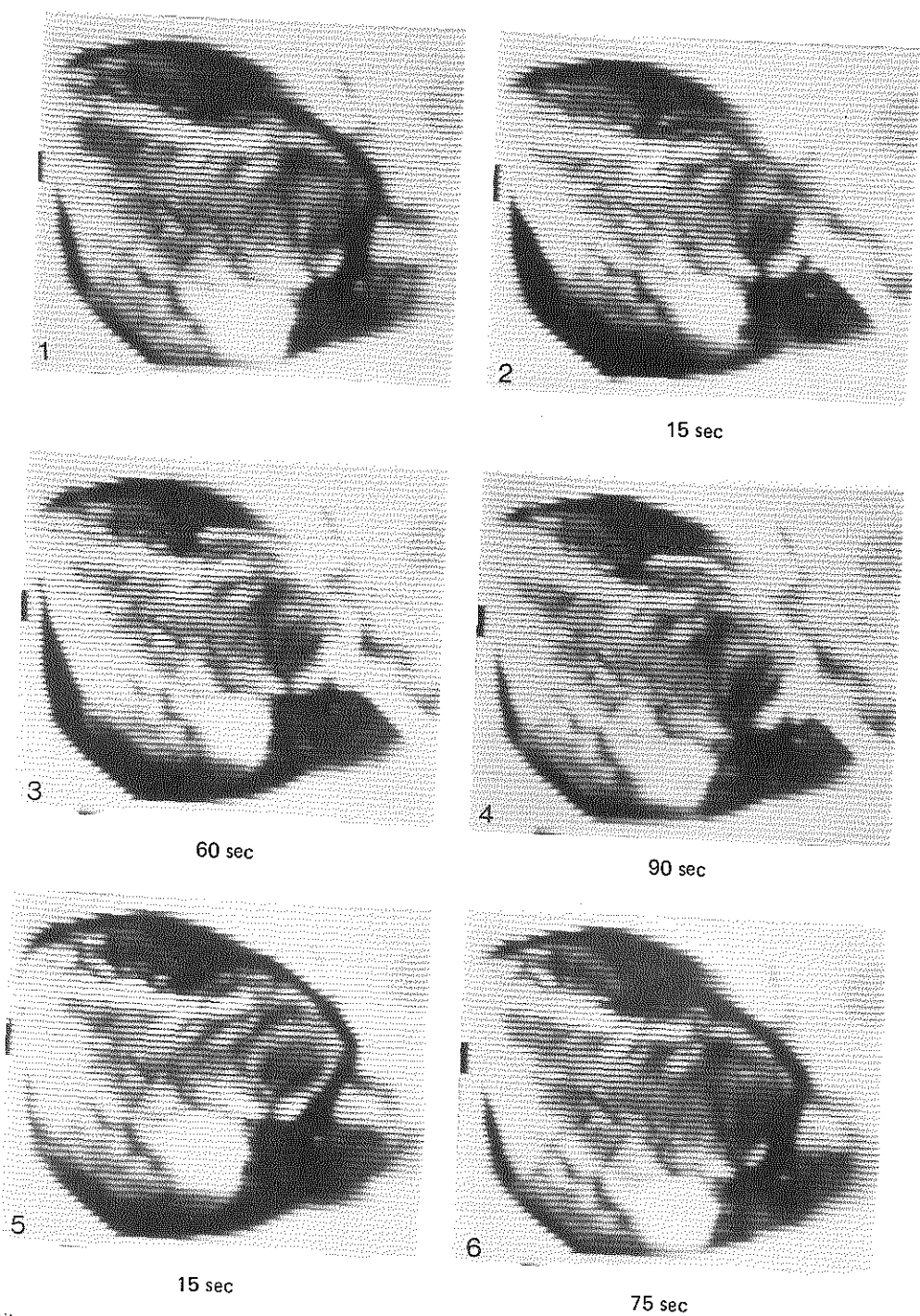
Figuur 32. Thermografische afbeelding in kleur en zwart-wit van de temperatuurmeting van het myocardoppervlak met hemorrhagische infarctering tijdens de operatie. Het temperatuurverschil met het omringende myocard bedraagt ca.  $5^{\circ}\text{C}$ .  $T_{\text{ref.}} = 32^{\circ}\text{C}$ . Elke kleur vertegenwoordigt bij deze instelling een temperatuurbereik van  $1^{\circ}\text{C}$ .



Bij een aantal patiënten bleek het mogelijk de aangelegde bypass op het thermogram te localiseren. Op de afbeeldingen in zwart-wit was de bypass vrijwel altijd zichtbaar; op het kleurenthermogram was slechts in een aantal gevallen het verloop van de graft in het drukke kleurenpatroon te herkennen. Het afklemmen had een duidelijke temperatuurdaling van de bypass tot gevolg (figuur 33). Direct na het openen van de graft werd de oorspronkelijke temperatuur weer bereikt; soms was een kortdurende overshoot van de temperatuur van de bypass merkbaar, die zou kunnen samenhangen met een reactieve hyperemie. In figuur 34 worden thermografische beelden in zwart-wit gedemonstreerd, waarop de temperatuurveranderingen van de bypass tijdens afsluiten en openen gevolgd kunnen worden.



Figuur 33. Localisatie van een aortocoronaire bypass op het kleurenthermogram en temperatuurverandering van de graft tijdens afsluiting.  $T_{ref.} = 31^{\circ}\text{C}$ . Elke kleur vertegenwoordigt een temperatuurbereik van  $0,5^{\circ}\text{C}$ .



Figuur 34. Thermografische afbeelding in zwart-wit van temperatuurverandering van de graft tijdens afklemmen en na openen (op afb. 2, 3 en 4 is de bypass afgesloten; zwart = warm, wit = koud).

Bij 9 patiënten was het mogelijk de graft te zien op het kleurenthermogram. De daling van de temperatuur tijdens afsluiting bedroeg 1-4° C. Na openen van de bypass werd bij 4 patiënten een overshoot van de temperatuur gevonden van 0,5-1,0° C. Onder deze omstandigheden werd met behulp van flowmeting (Trans-flow 800) steeds een reactieve hyperemie in het gebied van de RDA aangetoond.

#### 4. Discussie.

In een inleidende serie klinische experimenten werd de invloed van pacing op de temperatuur van normaal gevasculariseerd myocard onderzocht. Uit de resultaten bleek bij slechts 1 patiënt een stijging van 0,5° C van de temperatuur in een vrij groot gedeelte van het myocard van de linker ventrikel te ontstaan. Door de instelling van de thermograaf bedroeg het kleinst meetbare temperatuurverschil onder deze omstandigheden eveneens 0,5° C. Daarom is het theoretisch mogelijk dat er bij de overige patiënten in het geheel geen temperatuurverandering ontstond, of dat de eventuele verandering kleiner was dan 0,5° C. Als mogelijke oorzaak dient tevens in aanmerking genomen te worden dat, vergeleken met de dierexperimenten, de verhoging van de hartfrequentie door pacing minder uitgesproken was, waardoor een eventuele temperatuurverandering zich nog niet zou manifesteren.

Zoals uit tabel XV blijkt werd in 11 gevallen van coronairsclerose bij dezelfde patiënt zowel voor als na operatie een volledig thermografisch onderzoek verricht. Bij 1 patiënt (no. 13) werd bij thermografisch onderzoek zowel voor als na het aanleggen van de bypass in het stroomgebied van de RDA tijdens pacing een temperatuurstijging van 0,5° C gevonden. Deze afwijkende waarde zou mogelijk verklaard kunnen worden uit het feit dat de ischemie hier niet aan de oppervlakte maar juist endocardiaal of subendocardiaal is gelocaliseerd. Het oppervlakkige myocard zou volgens deze gedachtengang dan juist niet ischemisch zijn, maar daarentegen normaal gevasculariseerd, hetgeen tot uiting zou kunnen komen in een temperatuurstijging tijdens pacing. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat de vernauwing van de RDA geringer was dan op grond van het preoperatieve onderzoek werd aangenomen.

Van de 15 onderzochte patiënten *voor* het aanleggen van de bypass werd slechts in 5 gevallen een temperatuurdaling in het gebied van de RDA gevonden en in 2 gevallen een temperatuurstijging buiten het stroomgebied van deze arterie.

*Na* het aanleggen van de bypass werden 11 patiënten onderzocht. Tijdens pacing met afgeklemd bypass werd bij 5 patiënten een temperatuurdaling aan de apex gevonden en in 1 geval een stijging buiten de invloedssfeer van de RDA. Bij een groot gedeelte van de patiënten (ongeveer de helft) bestond geen aanwijsbare temperatuurverandering. Mogelijke oorzaken van het uitblijven van meetbare veranderingen worden hieronder besproken.

Bij de bestudering van het hartoppervlak van de serie volwassen coronairpatiënten bleek in vrijwel alle gevallen een zeer groot gedeelte hiervan met vet bedekt te zijn. Meestal was een klein gedeelte van de hartspier ter plaatse van de apex van de linker ventrikel zichtbaar, daarnaast vaak het rechter en linker atrium, en soms een klein musculous gedeelte van de rechter ventrikel.

Een belangrijk gedeelte van het hartoppervlak, zowel in het gebied van de RDA als daarbuiten, onttrok zich hierdoor aan direct onderzoek, zodat een eventueel aanwezige temperatuurverandering wellicht hierdoor niet zichtbaar gemaakt kon worden met behulp van thermografie.

Een andere beperking ligt in de voor het onderzoek noodzakelijke ischemische toestand aan de oppervlakte van het myocard. Hierbij dient in aanmerking genomen te worden dat de resultaten van metingen bij acute ischemie niet zonder meer overdraagbaar zijn op patiënten bij wie veelal een chronische ischemische toestand bestaat. Zoals in hoofdstuk IV werd besproken, ontwikkelen zich tijdens ischemie in het varkenshart voornamelijk endocardiale anastomosen, waardoor een ischemische toestand zich voornamelijk naar de oppervlakte kan uitbreiden. Bij de mens daarentegen blijkt het hart in staat om collateralen te vormen waar ze nodig zijn, zonder dat er een principiële beperking ten grondslag ligt aan de localisatie van deze collateralen. Hierdoor kunnen gedeelten van het myocard waarin de ischemie zich niet tot het epicardiale oppervlak uitbreidt, voor het onderzoek met thermografie niet toegankelijk zijn.

Een belangrijke vraag is of er bij het beschreven onderzoek altijd een echte ischemie aanwezig was. Evenals bij de experimentele opstelling werd onder klinische omstandigheden het ECG gebruikt als parameter voor het bestaan hiervan. Om te voorkomen dat de meting van de infrarode straling zou worden verstoord, werd afgezien van andere parameters zoals chemische bepalingen uit coronairbloed of het fixeren van epicardiale ECG elektroden. Slechts de ECG afleidingen I, II, III, AVR, AVL en ALF werden geregistreerd. In deze vorm is het ECG als parameter van beperkte waarde, daar zonder precordiale afleidingen het bestaan van ischemie moeilijk aantoonbaar is en het localiseren hiervan onmogelijk is (7). Evenals bij de inleidende serie kan bij de coronairpatiënten de overweging gelden dat de bereikte hartfrequentie tijdens pacing relatief laag was, en eventuele temperatuurverschillen kleiner dan  $0,5^{\circ}\text{C}$  met de huidige apparatuur bij deze instelling niet gemeten konden worden.

Bij de grootte van de thermografisch aangetoonde temperatuurverschillen dienen enige kanttekeningen geplaatst te worden. Volgens Aarts (1) kan bij thermografisch onderzoek van het oppervlak van het menselijk lichaam aan temperatuurverschillen van minstens  $1,5^{\circ}\text{C}$  ten opzichte van de symmetrische zijde een betekenis worden toegekend. Geringere temperatuurverschillen zijn weinig overtuigend te noemen, ondanks het feit dat deze thermografisch vaak goed aantoonbaar zijn. Bij deze statische vorm van thermografisch onderzoek worden symmetrische punten van het menselijk lichaam vergeleken. Bij het door ons uit-



gevoerde onderzoek is echter sprake van geïnduceerde veranderingen bij een dynamisch proces, waarbij een verandering ontstaat in een gebied met een tevoren nauwkeurig bekende temperatuur. Een temperatuurverandering werd als zodanig geïnterpreteerd, wanneer deze verandering op het merendeel van de vrijwel tegelijkertijd gemaakte opnamen tijdens de meting aantoonbaar was; tevens diende het verschijnsel reversibel te zijn.

Bij het uitgevoerde onderzoek speelt de emissiefactor van het epicard een belangrijke rol. Eerder in dit proefschrift werd reeds vermeld, dat door Steketee bij het varkenshart (138) variërende waarden van deze factor werden gevonden. Daar er gegevens ontbreken over de emissiefactor van het menselijk myocard dienen nadere experimenten op dit punt te worden uitgevoerd.

Voor het onderzoek van myocardischemie komen in feite alleen de door de RDA verzorgde spiergedeelten in aanmerking, die aan de voorzijde van het hart gelegen zijn. Voor beoordeling van ischemische veranderingen door vernauwing van de overige coronairarteriën dient het hart voor een thermografische meting getordeerd te worden. Dit feit betekent eveneens een belangrijke beperking van de onderzoeksmethode.

Op het thermogram kan de grootte van een eventuele temperatuurverandering in een bepaald myocardgedeelte beoordeeld worden door de aanwezigheid van een bepaalde kleur of een verandering hiervan. Door de aanwezigheid van verschillende kleuren en de grillige begrenzing van deze gebieden was het kwantificeren van de grootte van het veranderde gedeelte van het oppervlak niet goed mogelijk. Bij de beschrijving van de resultaten werd om deze reden alleen de grootte van de temperatuurverandering aangegeven.

Bestudering van de thermografische beelden bracht aan het licht dat het verloop van de bypass bij een aantal patiënten thermografisch zichtbaar was. Het gelukte echter slechts dan om deze dunne lijn te identificeren, wanneer er in het verloop van de graft goed contrasterende kleuren bestonden, hetgeen betekent dat er een duidelijk temperatuurverschil moest bestaan tussen de graft en het onderliggende weefsel (bijvoorbeeld vet). Deze gevonden waarden waren toevalligheidsbevindingen en niet bepalend voor de grootte van de eventuele temperatuurveranderingen in ischemische gebieden.

Bij de bespreking van de beperkingen van de klinische toepassing van thermografie kan men zich afvragen of er in de toekomst nog een mogelijke verbetering van de methode verwacht kan worden. In dit verband moet worden gedacht aan een verfijning van de apparatuur, bestaande uit een verhoging van het thermisch en spatiëel scheidend vermogen van de detectoren, en aan een compactere vormgeving van de thermograaf (zoals de inmiddels ontwikkelde AGA 750 M). Interessant lijken de eerste ontwikkelingen van de zogenaamde "Microwave-thermography", waarmee door selectieve meting van langere golflengten een indruk verkregen zou kunnen worden over de temperatuur enkele centimeters onder het oppervlak (38).

Met betrekking tot de oorspronkelijke vraagstelling kan *geconcludeerd* worden dat *voor* het aanleggen van de bypass het ontstaan van myocardischemie met behulp van thermografie in principe aantoonbaar is, mits de ischemie d.m.v. pacing geïnduceerd wordt. De uitgebreidheid van de ischemie is niet exact te kwantificeren. *Na* het aanleggen van de bypass is het tevens mogelijk om een geïnduceerde temperatuurdaling in een ischemisch gebied na openen van de bypass op te heffen, hetgeen betekent dat het nuttig effect van de bypass op de myocardcirculatie thermografisch aangetoond kan worden.

Evenwel, bij slechts een gering aantal onderzochte patiënten was klinisch een ischemische toestand of het verdwijnen hiervan aantoonbaar. De beperkte onderzoeksmogelijkheden van de voorzijde van het hart, de aanwezigheid van veel vet en weinig zichtbare spiergedeelten, alsmede de eventuele aanwezigheid van subendocardiale ischemie zijn argumenten om thermografie in deze vorm niet als standaardmethode voor het aantonen van ischemie tijdens coronairchirurgie toe te passen.

## SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In Hoofdstuk I werd gewezen op het belang van objectieve beoordelingsmethoden bij de selectie van patiënten voor coronairoperaties en de evaluatie van de resultaten hiervan. Speciaal werd de nadruk gelegd op de wenselijkheid van informatie over de microcirculatie in het ischemisch myocardgedeelte. Thermografie werd geïntroduceerd als nieuwe methode om deze microcirculatie te beoordelen.

Het doel van ons onderzoek was het beantwoorden van de vraag of myocardi-schemie met behulp van thermografie gelocaliseerd kon worden en of tijdens coronairoperaties het effect van de aangelegde aortocoronaire bypass aantoonbaar was.

De noodzaak werd aangegeven om eerst experimenteel te onderzoeken of er inderdaad een relatie bestaat tussen myocardi-schemie en temperatuur, waarbij de temperatuurmetingen plaats zouden moeten vinden met behulp van thermokoppels; vervolgens diende thermografie als meetmethode van myocardtemperaturen te worden beoordeeld.

In Hoofdstuk II werd een korte theoretische beschouwing gegeven over thermografie. Tevens werd het principe van een thermografisch systeem beschreven en de keuze van de apparatuur voor ons onderzoek toegelicht. De betekenis van de emissiefactor en de gewenste omstandigheden, waaronder thermografische metingen moeten plaatsvinden, werden besproken. Er werd een overzicht gegeven uit de literatuur van een aantal klinische toepassingsmogelijkheden van thermografie.

Vervolgens vond in Hoofdstuk III een bespreking plaats van de warmteproductie in het myocard en de wegen langs welke de afvoer van de gevormde warmte plaats kan vinden.

In Hoofdstuk IV werd het begrip ischemie nader omschreven en ingegaan op metabolisme en circulatie in het ischemisch myocard als mogelijke oorzaken van temperatuurveranderingen. De keuze van het varken als proefdier werd nader toegelicht. De opzet en uitvoering van het experimentele gedeelte van het onderzoek werd besproken.

In Hoofdstuk V werd een oriënterend onderzoek verricht naar temperatuurver-

anderingen in het myocard zowel bij totale afsluiting van een coronairarterie als tijdens reperfusie. Hierbij werd aangetoond dat een totale afsluiting van een coronairarterie een temperatuurdaling in het ischemisch gebied tot gevolg heeft. Na opheffen van een kortdurende afsluiting bleek deze temperatuurdaling reversibel te zijn, waarbij tevens een "overshoot" van de temperatuur kan ontstaan.

In Hoofdstuk VI werd de temperatuurverandering in het myocard beschreven, die optreedt bij partiële afsluiting van een coronairarterie. Het doel was een zo goed mogelijke vergelijking te krijgen met de klinische situatie waarin bij bepaalde mate van afsluiting van een coronairarterie niet in rust, maar juist tijdens inspanning ischemische klachten ontstaan. Uit de resultaten van een aparte serie experimenten bleek dat in rust een graduele vermindering van de gemiddelde coronairflow tot ca. 50% bereikt kon worden zonder tekenen van ischemie op het ECG of temperatuurveranderingen in het myocard achter de afsluiting. Een verdere afsluiting tot ca. 25% van de oorspronkelijke flow veroorzaakte een daling van de temperatuur in het ischemisch gebied. Door bij ca. 50% flow de hartfrequentie door middel van een pacemaker te verhogen werd een inspanningseffect bereikt, waardoor een ischemie geprovoceerd werd en de myocardtemperatuur onder deze omstandigheden nader bestudeerd kon worden. Er ontstond een daling van de temperatuur en een vermindering van de flow.

In Hoofdstuk VII werd thermografie als meetmethode van myocardtemperaturen beoordeeld. Hiertoe werden de series experimenten uit Hoofdstuk V herhaald en de met behulp van thermografie verkregen resultaten vergeleken met die van de met thermokoppels uitgevoerde metingen. De resultaten van de in vergelijkbare series uitgevoerde temperatuurmetingen door middel van thermokoppels en thermografie waren vrijwel identiek. Thermografie kan onder deze omstandigheden beschouwd worden als een reële meetmethode van temperaturen in het myocard.

In Hoofdstuk VIII werd de klinische toepassing van thermografie tijdens coronairoperaties nader beschouwd. *Voor* het aanleggen van de bypass ontstond bij een aantal patiënten een daling van de myocardtemperatuur in het gebied van de RDA, wanneer door pacing een inspanningseffect werd bereikt. *Na* de operatie bleek het soms mogelijk om door verhoging van de hartfrequentie bij afgeklemd bypass een temperatuurdaling op te wekken, die door het openen van de shunt weer werd opgeheven; hiermee kon het nuttig resultaat van de operatie op de microcirculatie worden bewezen.

Evenwel, bij slechts een gering aantal onderzochte patiënten konden deze veranderingen worden aangetoond. De geringe onderzoeksmogelijkheden van de voorzijde van het hart door de aanwezigheid van veel vet en weinig zichtbare spiergedeelten, alsmede de eventuele subendocardiale localisatie van ischemie vormden

argumenten om thermografie in deze vorm niet als standaardmethode voor het aantonen van ischemie tijdens coronairchirurgie toe te passen.

Resumerend worden hieronder de *belangrijkste conclusies* uit ons onderzoek genoemd:

1. *Experimenteel* is gebleken dat een vermindering van de coronairflow tot ca. 50% geen temperatuurdaling geeft. Bij pacing ontstaat onder deze omstandigheden echter wel een daling van de temperatuur. Anderzijds kan geconcludeerd worden dat flowvermindering een temperatuurdaling ten gevolge heeft. Daarom is het waarschijnlijk dat pacing een relatieve ischemie veroorzaakt.
2. *Klinisch* is dit verschijnsel bij enkele patiënten bevestigd. Door pacing (bij afgesloten shunt) ontstaat een daling van de myocardtemperatuur, die na openen van de shunt weer verdwijnt.
3. Het feit dat ischemie lang niet altijd op deze wijze aangetoond kan worden, betekent een beperking van de waarde van de methode.

## SUMMARY AND CONCLUSIONS

In Chapter I the importance is stressed of objective criteria in the selection of candidates for coronary artery bypass surgery. The need for information about the microcirculation of the ischemic myocardium is emphasized. Thermography is introduced as a new method to evaluate the microcirculation.

The purpose of this study was to establish whether thermography could contribute in localizing ischemic areas. Furthermore, it was investigated whether an improvement in the microcirculation of the ischemic zone could be detected with thermography after coronary bypass surgery.

A number of reasons is listed documenting the need for experimental studies which relate the degree of myocardial ischemia to myocardial temperature. First myocardial temperature had to be measured with thermocouples, in a later stage thermography was introduced.

Chapter II contains a theoretical treatise on thermography. The principle and choice of the apparatus used in this study are reviewed. The meaning of the emission factor is discussed. The experimental conditions for thermography are reported. A survey is given of the different clinical applications of thermography.

Chapter III deals with the heat production in the myocardium and the different routes of transportation of this heat.

In Chapter IV the definition of "ischemia" has been described. Attention has been paid to metabolism and blood flow in the ischemic myocardium as factors for changes in temperature.

The choice of the pig as the experimental animal is clarified. The methodology of the experimental part of this study is discussed.

The changes in temperature after a complete coronary artery occlusion followed by reperfusion are described in Chapter V. Complete coronary occlusions caused a decrease in temperature of the ischemic area. These changes were reversible when the artery was reperfused after a brief occlusion period. Baseline values were resumed after an overshoot of the temperature over its baseline value.

In Chapter VI, the myocardial temperature changes following progressive partial coronary artery occlusions are presented. These experiments were carried out in order to define a degree of stenose which would not result in myocardial

ischemia during control, but would induce ischemia under "stress".

Reduction of coronary artery flow to 50% of control produced no alterations in the ECG or in the temperature which were indicative for the presence of myocardial ischemia. A further flow reduction to 25% of control, caused pronounced decreases in the temperature of the zone nourished by the coronary artery. When after a flow reduction to 50% of control the heart rate was increased by atrial pacing, there was a decrease in myocardial temperature and flow, signs of the presence of myocardial ischemia.

In Chapter VII the experiments described in Chapter V were repeated with thermography in an other series of animals. The data are compared with those obtained with thermocouples and an excellent agreement between the two different methods could be established. It is concluded that thermography is a reliable method to obtain myocardial temperatures.

Chapter VIII deals with the clinical application of thermography during coronary bypass surgery. In a number of patients a decrease in temperature in the RDA perfused area was observed during pacing induced tachycardia before the bypass graft was placed. This was indicative for the presence of ischemia. After surgery a decrease in temperature occurred when the graft was occluded. Reperfusion of the graft resulted in a return of the temperature to pre-occlusion values. However, in only a few patients these phenomena could be shown by thermography due to a number of limitations of the method: location of the ischemic area and presence of fat. These limitations don't allow the use of thermography as a standard method in the evaluation of the patency of the bypass graft.

*In conclusion:*

1. In anesthetized domestic pigs a decrease in myocardial temperature could not be demonstrated, unless the coronary artery flow was reduced by 75%. However, when the heart rate was increased by atrial pacing, a decrease in temperature occurred at higher flow rates (50%). Therefore it must be concluded that a non critical stenose becomes a critical stenose after a pacing induced tachycardia.
2. The results mentioned under 1) have been confirmed in a small number of patients.
3. Thermography can not be used as a standard method in the evaluation of coronary artery bypass surgery, because of a number of methodological restrictions.

## LITERATUURLIJST

1. AARTS, N.J.M.: Medische Thermographie, Thesis, Groningen (1969).
2. AARTS, N.J.M., GAUTHERIE, M., RING, E.F.J.: Thermography. Proceedings of the 1st European congress on thermography, Amsterdam 1974, Bibl. Radiol. 6 : 57, 1975.
3. ADELSTEIN, S.J., MASERI, A.: Radioindicators for the study of the heart: Principles and applications. Prog. Cardiovasc. Dis. 20 : 3, 1977.
4. AFONSO, S., O' BRIEN, G.S., MCKENNA, D.H., JARAMILLO, C.V., ROWE, G.G.: Left ventricle myocardial temperatures in the intact dog. J. Appl. Physiol. 20 : 688, 1965.
5. AFONSO, S., MCKENNA, D.H., O' BRIEN, G.S., ROWE, G.G., CRUMPTON, C.W.: Left ventricular heat production during induced tachycardia in the intact dog. Am. J. Physiol. 209 : 33, 1965.
6. AFONSO, S., ROWE, G.G., LUGO, J.E., CRUMPTON, C.W.: Left ventricle heat production in intact anesthetized dogs. Am. J. Physiol. 208 : 946, 1965.
7. ASCOOP, C., DISTELBRINK, C., DE LANG, P., BLOCK, P., SIMONS, M.: Computer processing of exercise electrocardiograms. The value of the use of an orthogonal lead system in exercise tests. Trends in computer-processed electrocardiograms, North-Holland Publishing Company, Amsterdam (1977).
8. ATSUMI, K.: Medical Thermography. University of Tokyo Press (1973).
9. BACHE, R.J., COBB, F.R., GREENFIELD, J.C.: Myocardial blood flow distribution during ischemia - induced coronary vasodilatation in the unanesthetized dog. J. Clin. Invest. 54 : 1462, 1974.
10. BALL, R.M., BACHE, R.J.: Distribution of myocardial blood flow in the exercising dog with restricted coronary artery inflow. Circ. Res. 38 : 60, 1976.
11. BALL, R.M., BACHE, R.J., COBB, F.R., GREENFIELD, J.C.: Regional myocardial blood flow during graded treadmill exercise in the dog. J. Clin. Invest. 55 : 43, 1975.
12. BARLOW, G., KNOTT, D.H.: Hemodynamic alterations after 30 minutes of pentobarbital sodium anesthesia in dogs. Am. J. Physiol. 207 : 764, 1964.
13. BARNES, R.B.: Determination of body temperature by infra-red emission. J. Appl. Physiol. 22 : 1143, 1967.
14. BARNES, R.B.: Thermography of the human body. Science, 140 : 870, 1963.
15. BARNES, R.B.: Thermography. Ann. N.Y. Acad. Sci. 121 : 34, 1964.
16. BARNES, R.B., GERSHON-COHEN, J.: Clinical thermography. J. Am. Med. Assoc. 185 : 949, 1963.
17. BERTHO, E., GAGNON, G.: A comparative study in three dimension of the blood supply of the normal interventricular septum in human, canine, bovine, porcine, ovine and equine heart. Chest 46 : 251, 1964.
18. BING, R.J.: The metabolism of the heart. Harvey Lectures 27, 1954.
19. BING, R.J.: Cardiac metabolism. Physiol. Rev. 45 : 171, 1965.
20. BLEAKLEY, P.L., REYNOLDS, E.W., YU, P.N.: Haemodynamic study of myocardial heat transfer. J. Appl. Physiol. 20 : 683, 1965.
21. BLOOMFIELD, M.E., GOLD, L.D., REDDY, R.V., KATZ, A.I., MORENO, A.H.: Thermodynamic characterization of the contractile state of the myocardium. Circ. Res. 30 : 520, 1972.
22. BOLOOKI, H., JUDE, J.R.: Objective assessment of results with coronary bypass grafts. Ann. Thorac. Surg. 14 : 107, 1972.
23. BOS, E.: Persoonlijke mededeling.
24. BRAND, M. VAN DEN, SERRUYS, P.W., BOS, E., HUGENHOLTZ, P.G.: Coronair chirurgie in het Thoraxcentrum Rotterdam. Hart Bull. 9 : 114, 1978.
25. BRAND, M. VAN DEN, TIGGELAAR-DE WIDT, T., MEESTER, G.T., HUGENHOLTZ, P.G., BOS, E.: Resultaten van de coronair bypass operatie. Hart Bull. 6 : 67, 1975.



26. BRANEMARK, P.I., NILSSON, K.: Thermographic and microvascular studies of the peripheral circulation. *Bibl. Radiol.* 5 : 130, 1968.
27. BRODY, T.M., BAIN, J.A.: Effect of barbiturates on oxidative phosphorylation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 77 : 50, 1951.
28. BRODY, T.M., BAIN, J.A.: Barbiturates and oxidative-phosphorylation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 110 : 148, 1954.
29. BRUESCHKE, E.E., HABERMAN, J.D., GERSHON-COHEN, J.: Relative densitometric analysis of thermograms for more precise temperature determinations. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 121 : 80, 1964.
30. BUCKBERG, G.D., FIXLER, D.E., ARCHIE, J.P., HOFFMAN, J.I.E.: Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ. Res.* 30 : 67, 1972.
31. BUSTAD, L.K., MCCLELLAN, R.O.: Swine in biomedical research. Proceedings of a symposium at the Pacific Northwest Laboratory, Richland, Washington, Frayn Printing Co., Seattle (1965).
32. CADE, C.M.: Principles and practice of clinical thermography. *Radiography* 34 : 23, 1968.
33. CASE, R.B., NASSER, M.C., CRAMPTON, R.S.: Biochemical aspects of early myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 24 : 766, 1969.
34. CORDAY, E.: Myocardial revascularisation. Need for hard facts. *J. Am. Med. Assoc.* 219 : 507, 1972.
35. DANIEL, W., KLEIN, H., HETZER, R., HEINISCH, H., LICHTLEN, P.R.: Thermocardiography - A method for continuous assessment of myocardial perfusion dynamics in the exposed animal and human heart. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon* 27 : 51, 1979.
36. ECKSTEIN, R.W.: Coronary interarterial anastomoses in young pigs and mongrel dogs. *Circ. Res.* 2 : 460, 1954.
37. ECKSTEIN, R.W.: Development of interarterial coronary anastomoses by chronic anemia. Disappearance following correction of anemia. *Circ. Res.* 3 : 306, 1955.
38. EDRICH, J.: Microwave and millimeterwave thermography. II European Congress of Thermography, Barcelona 1978 (Abstract).
39. EKMEKCI, A., TOYOSHIMA, H., KWOCZYNSKI, J.K., NAGAYA, T., PRINZMETAL, M.: Angina pectoris. Clinical and experimental difference between ischemia with ST elevation and ischemia with ST depression. *Am. J. Cardiol.* 7 : 412, 1961.
40. ENGELKING, R., BIENROTH, W.: Untersuchungen über den Intramuralen Temperaturgradienten des Herzens und seinen Einfluss auf das Elektrokardiogramm. *Cardiologia* 34 : 147, 1959.
41. FAVOLORO, R.G.: Surgical treatment of coronary arteriosclerosis. The William & Wilkins Company, Baltimore (1970).
42. FELDMAN, S.A.: Muscle relaxants. Major problems in anaesthesia. vol. I.W.B. Saunders Company Ltd. London (1973).
43. FORRESTER, J.S., HELFANT, R.H., PASTERMAC, A., AMSTERDAM, E.A., MOST, A.S., KEMP, H.G., GORLIN, R.: Atrial pacing in coronary heart disease. Effect on hemodynamics, metabolism and coronary circulation. *Am. J. Cardiol.* 27 : 237, 1971.
44. FUJIMASA, I., SAKURAI, Y., ATSUMI, K.: Some physical and physiological aspects of thermography. Medical Thermography, University of Tokyo Press (1973).
45. FULTON, W.F.M.: The coronary arteries. Charles Thomas, Springfield, Illinois (1965).
46. GOULD, K.L., LIPSCOMB, K., HAMILTON, G.W.: Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. *Am. J. Cardiol.* 33 : 87, 1974.
47. GRAYSON, J., IRVINE, M., PARRATT, J.R., CUNNINGHAM, J.: Vasospastic elements in myocardial infarction following coronary occlusion in the dog. *Cardiovasc. Res.* 2 : 54, 1968.
48. GREGG, D.E., FISHER, L.C.: Blood supply to the heart. Handbook of Physiology, section II, vol II, p. 1517. Am. Physiol. Society, Washington D.C. (1963).
49. GROS, CH., GAUTHERIE, M., BOURJAT, P.: Conception d' une salle de thermographie medicale. *J. Radiol. Electrol. Med. Nucl.* 49 : 371, 1968.
50. GUDBJARNASON, S.: Reparative processes following acute coronary occlusion. Proceedings of the 7th Pfizer International Symposium held in Edinburgh. Churchill Livingstone, Edinburgh (1972).
51. GUDBJARNASON, S., HAYDEN, R.O., WENDT, V.E., STOCK, T.B., BING, R.J.: Oxidation-reduction in heart muscle. *Circulation* 26 : 937, 1962.
52. HALLIDAY, D., RESNICK, R.: Physics. John Wiley & Sons Inc. New York, London (1967).

53. HARDY, J.D.: The radiating power of human skin in the infra-red. *Am. J. Physiol.* 127 : 454, 1939.
54. HEERMA VAN VOSS, S.F.C.: Currently available thermographic equipment. *Bibl. Radiol.* 5 : 29, 1969.
55. HENSEL, H.: Physiology der Thermoreception. *Ergeb. Physiol. Biol. Chem.* 47 : 166, 1952.
56. HERDSON, P.B., SOMMERS, H.M. JENNINGS, R.B.: A comparative study of the fine structure of normal and ischemic dog myocardium with special reference to early changes following temporary occlusion of a coronary artery. *Am. J. Pathol.* 46 : 367, 1965.
57. HERMAN, M.V., ELLIOTT, W.C., GORLIN, R.: An electrocardiographic, anatomic, and metabolic study of zonal myocardial ischemia in coronary heart disease. *Circulation* 35 : 834, 1967.
58. HERSTEL, W.: Fundamental physical aspects of thermography. *Bibl. Radiol.* 5 : 22, 1969.
59. HODES, PH. J., WALLACE, J.D., DODD, G.D.: Thermography. *Med. Clin. North Am.* 54 : 603, 1970.
60. HUGENHOLTZ, P.G., BOS, E., VAN DEN BRAND, M., BROWER, R.W., MEESTER, G.T., PRAKASH, O., ROELANDT, J., SERRUYS, P.W., SIMOONS, M.L., WITHAGEN, A.J.A.: Current methods of assessment of cardiac function in coronary-artery disease. 5th Congress for Anesthesiology, Parijs (1978).
61. HÜLSMANN, W.C., DE JONG, J.W.: Over het metabolisme van de hartcel. *Hart Bull.* 3 : 77, 1972.
62. HURST, J.W.: *The Heart*. McGraw-Hill Book Company, New York (1974)
63. JENNINGS, R.B.: Early phase of myocardial ischemic injury and infarction. *Am. J. Cardiol.* 24 : 753, 1969.
64. JENNINGS, R.B.: Myocardial ischemia - observations, definitions and speculations. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1 : 345, 1970.
65. JENNINGS, R.B., GANOTE, C.E.: Ultrastructural changes in acute myocardial ischaemia. *Proceedings of the 7th Pfizer International Symposium held in Edinburgh*. Churchill Livingstone, Edinburgh (1972).
66. JENNINGS, R.B., SOMMERS, H.M., HERDSON, P.B., KALTENBACH, J.P.: Ischemic injury of myocardium. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 156 : 61, 1969.
67. JENNINGS, R.B., SOMMERS, H.M., KALTENBACH, J.P., WEST, J.J.: Electrolyte alterations in acute myocardial ischemic injury. *Circ. Res.* 14 : 260, 1964.
68. JENNINGS, R.B., SOMMERS, H.M., SMYTH, G.A., FLACK, H.A., LINN, H.: Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch. Pathol.* 70 : 68, 1960.
69. JENNINGS, R.B., WARTMAN, W.B.: Reactions of the myocardium to obstruction of the coronary arteries. *Med. Clin. North Am.* 41 : 3, 1957.
70. JONG, J.W. DE.: De invloed van ischemic/hypoxie, koude en overbelasting op de biochemie van de hartspier. *Hart Bull.* 4 : 154, 1973.
71. JONG, J.W. DE, GOLDSTEIN, S.: Changes in coronary venous inosine production and myocardial wall thickening during regional ischemia in the pig. *Circ. Res.* 35 : 111, 1974.
72. JONG, J.W. DE, VERDOUW, P.D., REMME, W.J.: Myocardial nucleoside and carbohydrate metabolism and hemodynamics during partial occlusion and reperfusion of pig coronary artery. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 9 : 297, 1977.
73. KALMANSOHN, R.B.: Coronary vein bypass surgery - A critique. *Angiology* 23 : 581, 1972.
74. KARPMAN, H.L.: Current status of thermography. *Angiology* 21 : 103, 1970.
75. KELMAN, G.R., KENNEDY, B.R.: Cardiovascular effect of pancuronium in man. *Brit. J. Anaesth.* 43 : 335, 1971.
76. KRUG, A., DU MESNIL DE ROCHEMONT, W., KORB, G.: Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ. Res.*, 19 : 57, 1966.
77. KÜBLER, W., SPIECKERMANN, P.G.: Regulation of glycolysis in the ischemic and the anoxic myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1 : 351, 1970.
78. LANE, W.Z.: Thermography in diseases of the thorax. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 121 : 190, 1964.
79. LAURENT, D., BOLENE-WILLIAMS, C., WILLIAMS, F.L., KATZ, L.N.: Effects of heart rate on coronary flow and cardiac oxygen consumption. *Am. J. Physiol.* 185 : 355, 1956.
80. LEMOLE, G.J., SPANN, J.F.: Evolution of results of coronary vein bypass surgery. *Chest* 60 : 205, 1971.
81. LLOYD WILLIAMS, K.: Pictorial heat scanning. *Phys. Med. Biol.* 9 : 433, 1964.

82. LUMB, G.D., HARDY, L.B.: Collateral circulation and survival related to gradual occlusion of the right coronary artery in the pig. *Circulation* 27 : 717, 1963.
83. LUMB, G., HARDY, L.B.: Collaterals and coronary artery narrowing. The effect of coronary artery narrowing on collateral channels in swine. *Lab. Invest.* 13 : 1530, 1964.
84. LUMB, G., HARDY, L.B.: Collateral circulation in the heart. *North Carol. Med. J.* 24 : 456, 1963.
85. LUMB, G., SINGLETARY, H.: Blood supply to cardiac conduction tissue in pig and man. *Surg. Forum* 12 : 218, 1961.
86. LUMB, G., SINGLETARY, H.P.: Blood supply to the atrioventricular node and bundle of His: a comparative study in pig, dog and man. *Am. J. Pathol.* 41 : 65, 1962.
87. LUMB, G., SINGLETARY, H.P., HARDY, L.B.: Collateral circulation following experimental gradual narrowing of the coronary arteries. *Angiology* 13 : 463, 1962.
88. LYONS, S.M., CLARKE, R.S.J.: A comparison of different drugs for anaesthesia in cardiac surgical patients. *Brit. J. Anaesth.* 44 : 575, 1972.
89. MALINDZAK, G.S., GREEN, H.D., STAGG, P.L.: Effects of nitroglycerin on flow after partial constriction of the coronary artery. *J. Appl. Physiol.* 29 : 17, 1970.
90. MARCUSE, F.L., MOORE, A.U.: Tantrum behaviour in the pig. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 37 : 235, 1944.
91. MAROKO, P.R., KJEKSHUS, J.K., SOBEL, B.E., WATANABE, T., COVELL, J.W., ROSS, J., BRAUNWALD, E.: Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 43 : 67, 1971.
92. MAXWELL, G.M., CASTILLO, C.A., WHITE, D.H., CRUMPTON, C.W., ROWE, G.G.: Induced tachycardia: its effect upon the coronary hemodynamics, myocardial metabolism and cardiac efficiency of the intact dog. *J. Clin. Invest.* 37 : 1413, 1958.
93. MCARTHUR, C.G.C., SELWIJN, A.P., PRATT, T.A., WAINWRIGHT, R.J., LAVENDER, J.P.: Interpretation of the thallium-201 cardiac scintigram. *Trans. Eur. Soc. Cardiol.* 1 : 16, 1978 (Abstract).
94. MCINTOSH, H.D., GARCIA, J.A.: The first decade of aortocoronary bypass grafting. *Circulation* 57 : 405, 1978.
95. MEER, J.J. VAN DER: Myocardial ischaemia and epicardiectomy. Thesis, Groningen (1972).
96. MEESTER, G.T., HUGENHOLTZ, P.G.: Indicatie voor en evaluatie van chirurgische ingrepen aan de coronairvaten. *Hart Bull.* 3 : 3, 1972.
97. MOST, A.S., CAPONE, R.J., MASTROFRANCESCO, P.A.: Free fatty acids and arrhythmias following acute coronary artery occlusion in pigs. *Cardiovasc. Res.* 10 : 198, 1976.
98. MOUNT, L.E., INGRAM, D.L.: The pig as a laboratory animal. Academic Press, London (1971).
99. NEELY, J.R., WHITMER, J.T., ROVETTO, M.J.: Effect of coronary blood flow on glycolytic flux and intracellular pH in isolated rat hearts. *Circ. Res.* 37 : 733, 1975.
100. NEILL, W.A., LEVINE, H.J., WAGMAN, R.J., MESSER, J.V., KRASNOW, N., GORLIN, R.: Left ventricular heat production measured by coronary flow and temperature gradient. *J. Appl. Physiol.* 16 : 883, 1961.
101. NEILL, W.A., PHELPS, N.C., OXENDINE, J.M., MAHLER, D.J., SIM, D.N.: Effect of heart rate on coronary blood flow distribution in dogs. *Am. J. Cardiol.* 32 : 306, 1973.
102. NOBLE, M.I.M.: Relationship of ischaemia to local myocardial oxygen requirements. Proceedings of the 7th Pfizer International Symposium held in Edinburgh. Churchill Livingstone, Edinburgh (1972).
103. OLIVER, M.F.: Methods of inducing myocardial ischaemia. Proceedings of the 7th Pfizer International Symposium held in Edinburgh. Churchill Livingstone, Edinburgh (1972).
104. OLIVER, M.F., JULIAN, D.G., DONALD, K.W.: Effect of acute ischaemia on myocardial function. Proceedings of the 7th Pfizer International Symposium held in Edinburgh. Churchill Livingstone, Edinburgh (1972).
105. OLSON, R.E.: Physiology of cardiac muscle. Handbook of Physiology, Section II, vol I, p. 199. Am. Physiol. Society Washington D.C. (1963).
106. OPIE, L.H.: Metabolism of the heart in health and disease. Part II. *Am. Heart J.* 77 : 100, 1969.
107. OPIE, L.H.: Metabolism of the heart in health and disease. Part III. *Am. Heart J.* 77 : 383, 1969.
108. PARKER, J.O., KHAJA, F., CASE, R.B.: Analysis of left ventricular function by atrial pacing. *Circulation* 43 : 241, 1970.

109. PITT, B., STRAUSS, H.W.: Myocardial imaging in the noninvasive evaluation of patients with suspected ischaemic heart disease. *Am. J. Cardiol.* 37 : 797, 1976.
110. POTANIN, C.: Thermographic patterns of pulmonary disease. *Chest* 58 : 491, 1970.
111. POTANIN, C.: Thermographic patterns in cardio-pulmonary disease. *Med. J. Austr.* 2 : 65, 1970.
112. POTANIN, C., HUNT, D., SHEFFIELD, L.TH.: Thermographic patterns of angina pectoris. *Circulation*, 42 : 199, 1970.
113. POTANIN, C., RUSSELL, R.O., RACKLEY, C.E., DODGE, H.T.: Thermographic patterns in pulmonary vascular disease. *Lancet* 2 : 663, 1969.
114. PROUDFIT, W.L., STONES, M., SHIREY, E.K., FERGUSON, D.J.G., SHELDON, W.C.: Revascularisation of the myocardium. *Chest* 55 : 315, 1969.
115. REMME, W.J., DE JONG, J.W., VERDOUW, P.D.: Effects of pacing-induced myocardial ischemia on hypoxanthine efflux from the human heart. *Am. J. Cardiol.* 40 : 55, 1977.
116. REYNOLDS, E.W., VAN DER ARK, C.R., JOHNSTON, F.D.: Effect of acute myocardial infarction on electrical recovery and transmural temperature gradient in left ventricular wall of dogs. *Circ. Res.* 8 : 730, 1960.
117. REYNOLDS, E.W., YU, P.N.: Transmyocardial temperature gradient in dog and man: Relation to the polarity of the T wave of the electrocardiogram. *Circ. Res.* 15 : 11, 1964.
118. ROBICSEK, F., MASTERS, T.N., SVENSON, R.H., DANIEL, W.G., DAUGHERTY, H.K., COOCK, J.W., SELLE, J.G.: The application of thermography in the study of coronary blood flow. *Surgery* 84 : 858, 1978.
119. ROELANDT, J.: Atrial pacing als stress-test bij coronair insufficiëntie. *Hart Bull.* 4 : 144, 1973.
120. SALWAN, F.A., LEIGHNINGER, D.S., BECK, C.S.: The genesis of angina pectoris. *Chest* 53 : 197, 1968.
121. SAMET, P.: Cardiac pacing. *Clinical Cardiology Monographs*. Grune & Stratton, New York (1973).
122. SAMSEL, M., HERVE, PH., GAUTHERIE, M.: Étude expérimentale de l'indicatrice et du spectre d'émission thermique de la peau in vivo. Influence de ces variations sur l'enregistrement et l'analyse des thermogrammes infrarouges. II Congrès Européen de Thermographie. Barcelona, 1978 (Abstract).
123. SAYEN, J.J., SHELDON, W.F., PEIRCE, G.: Studies of experimental localized myocardial ischemia with special reference to its epicardial electrocardiographic reflection and to intramyocardial temperature changes. *Am. J. Med. Sci.* 231 : 362, 1956.
124. SCHAPER, W.: The collateral circulation of the heart. North-Holland Publishing Company, Amsterdam (1971).
125. SCHAPER, W.: Fundamentals of coronary therapy. *Medicon* 4 : 33, 1975.
126. SCHAPER, W., JAGENEAU, A., XHONNEUX, R.: The development of collateral circulation in the pig and dog heart. *Cardiologia* 51 : 321, 1967.
127. SCHAPER, W., REMIJSSEN, P., XHONNEUX, R.: The size of myocardial infarction after experimental coronary artery ligation. *Z. Kreislaufforsch.* 58 : 904, 1969.
128. SCHECHTER, D.C., DUBOST, C.: The surgical treatment of atherosclerotic heart disease. *Surg. Gyn. Obst.* 118 : 613, 1964.
129. SCHEUER, J.: Myocardial metabolism in cardiac hypoxia. *Am. J. Cardiol.* 19 : 385, 1967.
130. SEARS, F.W., ZEMANSKY, M.W.: *University Physics*. Addison-Wesley Publishing Company, Inc. London (1964).
131. SELWIJN, A.P., FOX, K., MIJERS, M., MCARTHUR, C., STEINER, R.: Changes in regional myocardial perfusion. The chemical and experimental uses of krypton-81m. *Trans. Eur. Soc. Cardiol.* 1 : 16, 1978 (Abstract).
132. SENYK, J., MALM, A., BORNMYR, S.: Intraoperative cardiothermography. *Eur. Surg. Res.* 3 : 1, 1971.
133. SIMOONS, M.L., POOL, J.: Waarde inspannings-ECG voor opsporing en diagnostiek van ischemische hartziekten. *Hart Bull.* 4 : 135, 1973.
134. SOMMERS, H.M., JENNINGS, R.B.: Experimental acute myocardial infarction. (Histologic and histochemical studies of early myocardial infarcts induced by temporary or permanent occlusion of a coronary artery.) *Lab. Invest.* 13 : 1491, 1964.
135. SOMMERS, H.M., JENNINGS, R.B.: Ventricular fibrillation and myocardial necrosis after transient ischemia. *Arch. Int. Med.* 129 : 780, 1972.

136. SOMMERS, H.M., WESSEL, H.U., JENNINGS, R.B.: Myocardial temperature changes in acute experimental infarction. *Lab. Invest.* 15 : 1982, 1966.
137. STAR, P. VAN DER: The history of thermometry in medicine. *Bibl. Radiol.* 5 : 1, 1969.
138. STEKETEE, J.: Spectral emissivity of skin and pericardium. *Phys. Med. Biol.* 18 : 686, 1973.
139. STEKETEE, J.: Persoonlijke mededeling.
140. STEKETEE, J.: Thermografie. Wordt gepubliceerd in *Tijdschr. Geneesm. Onderz.*
141. STEKETEE, J.: The influence of the environment on infra-red thermography (nog te publiceren).
142. STEKETEE, J., VAN DER HOEK, M.J.: Thermal recovery of the skin after cooling. Wordt gepubliceerd in *Phys. Med. Biol.* (1979).
143. STRAUSS, H.W., PITT, B.: Evaluation of cardiac function and structure with radioactive tracer techniques. *Circulation* 57 : 645, 1978.
144. THERMOGRAPHY, II European Congress, Barcelona, (1978).
145. THERMOGRAPHIC TERMINOLOGY. Suppl. 2 to *Acta Thermographica* (1978).
146. VANSANT, J.H., MULLER, W.H.: Surgical procedures to revascularize the heart. *Am. J. Surg.* 100 : 572, 1960.
147. VERDOUW, P.D.: Persoonlijke mededeling.
148. VERDOUW, P.D., REMME, W.J., HUGENHOLTZ, P.G.: Cardiovascular and antiarrhythmic effects of Aprindine (AC1802) during partial occlusion of a coronary artery in the pig. *Cardiovasc. Res.* 11 : 317, 1977.
149. VERDOUW, P.D., SCHAMHARDT, H.C., REMME, W.J., DE JONG, J.W.: Antiarrhythmic metabolic and hemodynamic effects on Org 6001 (3 $\alpha$  - amino - 5  $\alpha$  - androstan - 2 $\beta$  - ol - one - hydrochloride) after coronary flow reduction in pigs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 204 : 634, 1978.
150. WALLACE, J.D., CADE, C.M.: *Clinical thermography*. CRC Press, Cleveland, Ohio (1975).
151. WACKERS, F.J.TH., DE JONG, R.B.J.: Myocardial imaging with Thallium-201. *Medicamundi* 21 : 103, 1976.
152. WATERS, D.D., DA LUZ, P., WYATT, H.L., SWAN, H.J.C., FORRESTER, J.S.: Early changes in regional and global left ventricular function induced by graded reductions in regional coronary perfusion. *Am. J. Cardiol.* 39 : 537, 1977.
153. WYATT, H.L. FORRESTER, J.S., TYBERG, J.V., GOLDNER, S., LOGAN, S.E., PARMLEY, W.W., SWAN, H.J.C.: Effect of graded reductions in regional coronary perfusion on regional and total cardiac function. *Am. J. Cardiol.* 36 : 185, 1975.
154. WYNNE, J., HOLMAN, B.L., LESCH, M.: Myocardial scintigraphy by infarct-avid radiotracers. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 20 : 243, 1978.
155. ZIMMERMAN, H.A.: The dilemma of surgery in the treatment of coronary artery disease. *Am. Heart J.* 77 : 577, 1969.

## CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd te Rotterdam geboren, waar hij in 1955 het eindexamen Gymnasium-B behaalde. De medische studie aan de Rijksuniversiteit te Utrecht en de Stichting Klinisch Hoger Onderwijs te Rotterdam werd afgesloten met het artsexamen in juni 1964.

De opleiding tot algemeen chirurg ontving hij van Prof. Dr. P.J. Kooreman in het Zuiderziekenhuis te Rotterdam, waarna op 1 juli 1970 inschrijving in het specialistenregister volgde.

Van februari 1971 tot februari 1976 was hij verbonden als wetenschappelijk hoofdmedewerker aan de afdeling Thorax Chirurgie van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam onder leiding van Prof. Dr. J. Nauta en Prof. Dr. E. Bos. In die periode werd het belangrijkste deel van het experimentele en klinische gedeelte van dit proefschrift bewerkt.

Sinds 1 februari 1976 is hij als chirurg verbonden aan het Juliana Ziekenhuis te Apeldoorn.